

REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM



© Sociedade Portuguesa de Endocrinologia,
Diabetes e Metabolismo (2012)

Todos os direitos reservados.

O conteúdo desta publicação não pode ser reproduzido ou transmitido por qualquer forma eletrônica ou mecânica, incluindo fotocópia, gravação magnética ou gravada por qualquer sistema de recuperação de informação, sob qualquer forma ou por qualquer meio, sem o prévio consentimento por escrito do titular dos direitos de exploração.

Nem a Elsevier nem a Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo se responsabilizarão pelas lesões e/ou danos sobre pessoas ou bens que sejam resultado de alegadas declarações difamatórias, violações de direitos de propriedade intelectual, industrial ou privacidade, responsabilidade por produto ou negligência. Também não assumirão qualquer tipo de responsabilidade pela aplicação ou utilização dos métodos, produtos, instruções ou ideias descritos no presente material. Em particular, recomenda-se a realização de uma verificação independente dos diagnósticos e das doses farmacológicas. Ainda que o material publicitário se encontre ajustado aos standards éticos (médicos), a sua inclusão nesta publicação não constitui garantia nem qualquer confirmação acerca da qualidade ou do valor desse produto, nem das afirmações realizadas pelo seu fabricante.

Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Rua Fernando Vicente Mendes, nº 1B - 1º Dto
1600-892 Lisboa - Portugal
<http://spedm.org>

Publicação semestral
<http://www.elsevier.pt/rpedm>

Indexação:
Index Revista Medicas Portuguesas
Latindex

Tiragem: 5.000 exemplares
Informações sobre reprints/recompilações
Clarissa Felix: c.felix@elsevier.com

E-mail para pedidos de subscrições da revista:
spedm@netcabo.pt



Travesera de Gracia, 17-21
08021 Barcelona (Espanha)
Telefone: +34 932 418 800

José Abascal, 45, 3º andar
28003 Madrid (Espanha)
Telefone: +34 914 021 212

Membro da Asociación de Prensa Profesional. Sección
Ciencias de la Salud

Proteção de dados: Elsevier España, SL. afirma cumprir o disposto na Lei 15/1999 de 13 de dezembro sobre a Proteção de Dados Pessoais.

Referenciada na SciVerse Scopus

ISSN: 1646-3439

Impressa em Portugal
Impressa em acid free paper

Depósito legal: 01020304/04

Directora:

Maria Helena Cardoso

Editor:

Edward Limbert

Editores Adjuntos:

João Jácome de Castro

João Sequeira Duarte

Conselho Editorial:

Ana Paula Santos

António Machado Saraiva

Elizabeth Geraldes

Fernando Malheiro

Fernando Rodrigues

Francisco Carrilho

Isabel Paiva

Isabel Torres

José Boavida

Luis Raposo

Manuel Fontoura

Manuel Lemos

Maria Helena Ramos

Maria João Oliveira

Mariana Monteiro

Olinda Marques

Paula Freitas

Rui César

Teresa Dias

Teresa Borges

Valeriano Leite

Editores eméritos:

Alberto Galvão-Teles

José Luis Medina

Manuela Carvalheiro

Conselho Científico

Artur Águas

Beatriz Campos

Celestino Neves

Daniel Carvalho Braga

Davide Carvalho

Fátima Borges

Fernando Baptista

Henrique Barros

Isabel do Carmo

José Teixeira

Lídia Pereira Monteiro

Liliana Guerreiro

Luís Gardete Correia

Luis Sobrinho

M. Almeida Ruas

Manuel Sobrinho-Simões

Manuel Portocarrero

Margarida Bastos

Serafim Rosas

Silvestre Abreu

Conselho Editorial Internacional

Antonio Ceriello-Italy

Daniel Glinoyer-Belgium

Ezio Ghigo-Italy

Felipe F. Casanueva-Spain

Gareth Williams-UK

Hossein Gharib-USA

Javier Salvador-Spain

John Monson-UK

Jose Manuel Miralles Garcia-Spain

Martin Buysschaert-Belgium

Ricardo Garcia Mayor-Spain

Rui Maciel-Brasil

Steve Bloom-UK



ASSEMBLEIA GERAL

Presidente:
Francisco Carrilho

Primeiro Secretário:
Rui César

Segundo Secretário:
Ema Nobre

Elemento suplente:
Leonor Gomes

DIRECÇÃO

Presidente:
Maria Helena Cardoso

Vice-Presidente:
Margarida Bastos

Vice-Presidente:
Silvestre Abreu

Secretário-Geral:
João Jácome de Castro

Tesoureiro:
Luis Raposo

Secretária-Adjunta:
Maria João Oliveira

Secretária-Adjunta:
Paula Freitas

CONSELHO FISCAL

Presidente:
Valeriano Leite

Vogais:
Rui Carvalho
Isabel Manita

Suplente:
Teresa Martins

GRUPOS DE ESTUDO DA S.P.E.D.M.

Grupo de Estudos dos Tumores da Supra-Renal
Coordenadora: Isabel Paiva

Grupo de Estudos de Cirurgia Endócrina
Coordenador: Luis Matos Lima

Grupo de Estudos da Diabetes Mellitus
Coordenador: José Silva Nunes

Grupo de Estudos de Dislipidemia
Coordenadora: Elizabete Rodrigues

Grupo de Estudos de Endocrinologia, Diabetes, Metabolismo e Gravidez
Coordenadora: Ângela Magalhães

Grupo de Estudos da Insulino-Resistência
Coordenadora: Paula Freitas

Grupo de Estudos da Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas
Coordenador: Mário Mascarenhas

Grupo de Estudos da Tiróide
Coordenadora: Maria João Oliveira

Grupo de Estudos dos Tumores da Hipófise
Coordenadora: Isabel Torres

Grupo de Estudos dos Tumores Neuro-Endócrinos
Coordenadora: Ana Paula Santos

Grupo de Estudos de Laboratório
Coordenadora: Deolinda Madureira

PRESIDENTES DA SPEDM

1949/1955
A. Celestino da Costa

1956/1960
Manuel João Xavier Morato

1961/1966
Manuel Joaquim Bruno da Costa

1967/1969
António Castro Caldas

1970/1976
Eduardo Girão de Amaral

1977/1981
Rodolfo Iriarte Peixoto

1982/1984
Manuel Pinheiro Hargreaves

1985/1990
Manuel Martins Almeida Ruas

1991/1996
Emílio Fernando Peres

1997/2002
Alberto Galvão-Teles

2003/ 2008
José Luís Medina

2009/2011
Manuela Carvalheiro

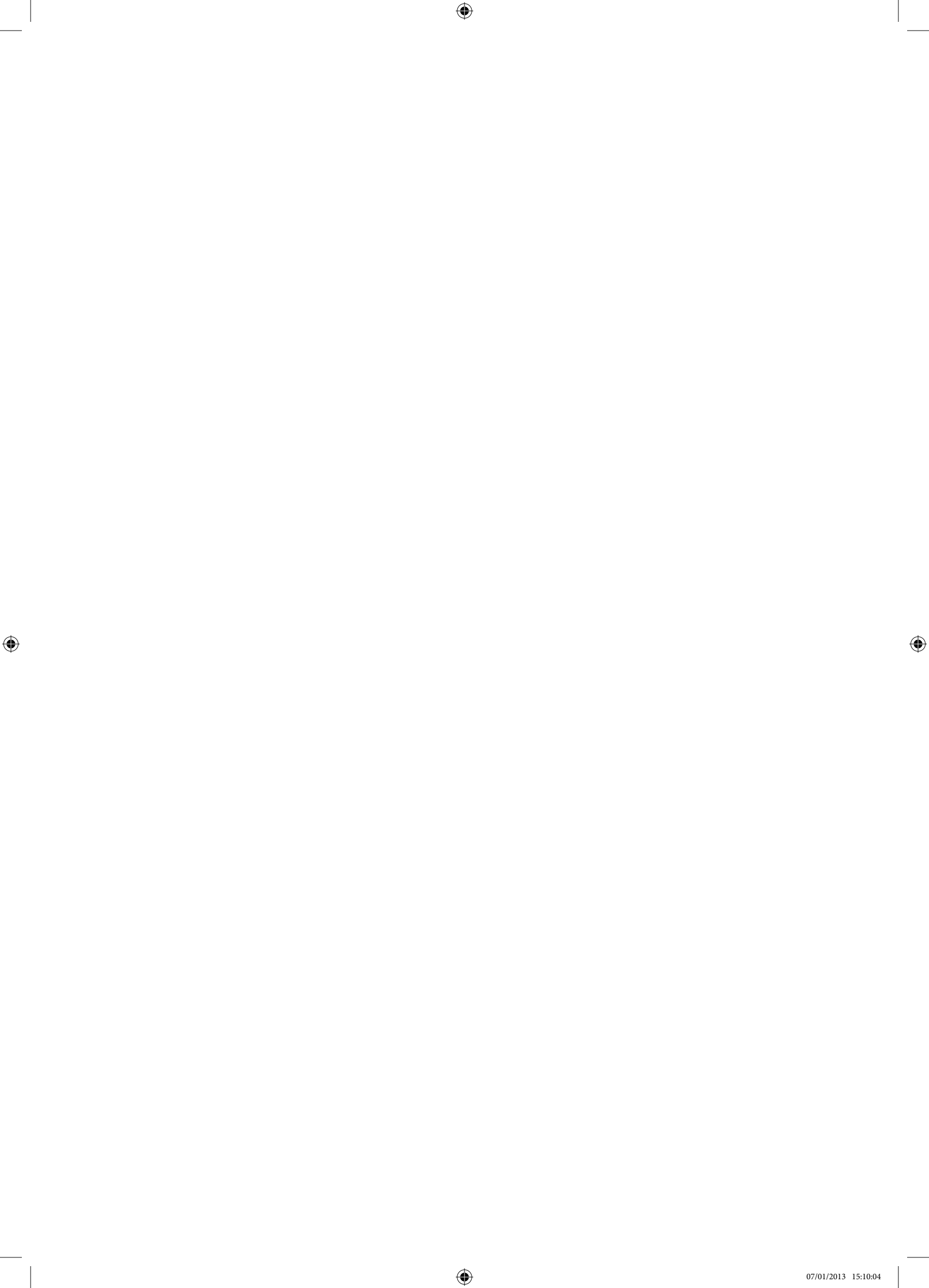
2012/.....
Maria Helena Cardoso

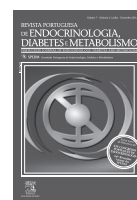
REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

A publicidade deve ser enviada para:

Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo • Rua Fernando Vicente Mendes, N° 1B, 1° Dto. •
1600-892 Lisboa • Portugal • Telf: 21 721 0548 • Fax: 21 721 05 66 • E-mail: spedm@netcabo.pt

A assinatura da Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo está incluída na quotização anual dos sócios da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.





Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo
Volume 7. Número 2. Julho-Dezembro 2012

SUMÁRIO

Editorial

- A indexação de uma revista de língua portuguesa
M.H. Cardoso 1

Artigos originais

- Aporte do iodo nas Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores
E. Limbert, S. Prazeres, D. Madureira, A. Miranda, M. Ribeiro, F. Silvestre Abreu, R. Cesar, A.M. Ferreira, M. Ferreira, M. Sá, L. Lemos, R. Carvalho, C. Ponte, L. Mota, F. Carrilho, J. Jácome de Castro, M.J. Oliveira, Grupo de Estudos da Tiroide da SPEDM 2
- Hiperplasia congénita da suprarrenal por deficiência de 21-hidroxilase: correlação genótipo-fenótipo
N. Fontes, M. Pereira, M. Nascimento, E. Oliveira, F.V. Espada, M. Fonseca 8

Casos clínicos

- Diabetes Mellitus tipo 1 e hepatite autoimune como forma de apresentação precoce da síndrome poliglandular autoimune tipo II
D. Moreira, I. Pinto Pais, S. Rebimbas, L. Barbosa, L. Rodrigues, C. Costa, R.A. Campos 13
- Síndrome de Kallmann... será possível um diagnóstico mais precoce?
S. Martins, L. Ribeiro, H. Cardoso, M.J. Oliveira, T. Borges 18

Prática clínica

- Copeptina: utilidade na prática clínica
P. Rodrigues, J.L. Castedo, J. Tiago Guimarães, D. Carvalho 23

Revisão

- Doença de von Hippel-Lindau: da etiopatogenia ao tratamento
S. Gouveia, C. Ribeiro, S. Paiva, M. Carvalheiro 28
- «Fisiologia da inatividade», um novo paradigma para entender os efeitos benéficos da prática regular de exercício físico em doenças metabólicas
R. Silvestre, P. Baracho, P. Castanheira 36
- Preservação da fertilidade na mulher com cancro
M.J. Matos, I. Torres, S. Sousa, P. Freitas, D. Carvalho 44
- Endocrine hypertension: What is new?
C.A. Koch 52

- XIV Congresso Português de Endocrinologia / 64ª Reunião Anual da SPEDM
Porto, 24th-27th January 2013 62



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo
Volume 7. Issue 2. July-December 2012

Contents

Editorial

Indexation of a Portuguese journal

M.H. Cardoso 1

Original articles

Iodine intake in the Autonomous Regions of Madeira and Azores

E. Limbert, S. Prazeres, D. Madureira, A. Miranda, M. Ribeiro, F. Silvestre Abreu, R. Cesar, A.M. Ferreira, M. Ferreira, M. Sá, L. Lemos, R. Carvalho, C. Ponte, L. Mota, F. Carrilho, J. Jácome de Castro, M.J. Oliveira, Grupo de Estudos da Tireoide da SPEDM 2

Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Genotype-phenotype correlation

N. Fontes, M. Pereira, M. Nascimento, E. Oliveira, F.V. Espada, M. Fonseca 8

Clinical cases

Type 1 Diabetes Mellitus and autoimmune hepatitis as an early presentation of autoimmune polyglandular syndrome type II

D. Moreira, I. Pinto Pais, S. Rebimbas, L. Barbosa, L. Rodrigues, C. Costa, R.A. Campos 13

Kallmann syndrome... can we reach an earlier diagnosis?

S. Martins, L. Ribeiro, H. Cardoso, M.J. Oliveira, T. Borges 18

Clinical practice

Copeptin: Usefulness in clinical practice

P. Rodrigues, J.L. Castedo, J. Tiago Guimarães, D. Carvalho 23

Review articles

Von Hippel-Lindau disease: From pathogenesis to treatment

S. Gouveia, C. Ribeiro, S. Paiva, M. Carvalheiro 28

Fertility preservation in female cancer patients

R. Silvestre, P. Baracho, P. Castanheira 36

"Physiology of inactivity". A new paradigm for understanding the benefit of the regular practice of physical exercise in metabolic diseases

M.J. Matos, I. Torres, S. Sousa, P. Freitas, D. Carvalho 44

Endocrine hypertension: What is new?

C.A. Koch 52

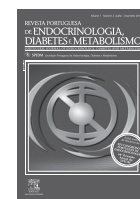
XIV Portuguese Congress of Endocrinology / 64th Annual Meeting of the SPEDM

Porto, 24 a 27 de Janeiro de 2013 62



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Editorial

A indexação de uma revista de língua portuguesa

Indexation of a Portuguese journal

Caros colegas,

É com muito prazer que escrevo o editorial deste número da *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* (RPEDM) e por vários motivos que passo a enunciar.

Em primeiro lugar quero agradecer ao Professor Edward Limbert a honra que nos deu em ter aceitado ser o editor chefe da RPEDM e todo o empenho, dedicação e esforço que tem despendido nomeadamente no processo de candidatura à indexação e edição pela Elsevier.

Assinámos no dia 09 de Novembro de 2012 o contrato de edição da revista pela Elsevier, com o objetivo do desenvolvimento e manutenção de uma versão eletrónica (*on-line*) da RPEDM em www.elsevier.pt com acesso aberto e a sua inclusão nos serviços eletrónicos da *ScienceDirect*[®] e *Scopus*[®].

Isto traduzir-se-á em que os artigos passarão a ser submetidos, revistos e aceites *on-line*, podendo a partir dessa data ser referidos e consultados de forma gratuita por qualquer pessoa.

O próximo passo será a candidatura à indexação na *Medline* e a obtenção de Fator de Impacto. Para isso apelamos a todos os colegas que nos seus artigos para outras revistas e para a RPEDM façam referência aos artigos publicados na RPEDM se o considerarem pertinente. O número de referências gerado pelos artigos da RPEDM é usado para o cálculo do Fator de Impacto.

Convidamos os colegas a utilizarem a rubrica «Cartas ao Diretor», uma forma de manifestarem a sua opinião sobre os artigos publicados na revista ou sobre outros temas de interesse.

Este número inclui também os resumos do XIV Congresso Português de Endocrinologia e 64ª Reunião Anual da SPEDM.

Desde já o nosso agradecimento pelo número de trabalhos enviados traduzindo a vitalidade da SPEDM.

Esperamos que o Simpósio «Colaboração Angola-Portugal: Oportunidades de cooperação» que terá lugar no último dia do congresso permita a realização de projetos comuns aos dois países, estimule a publicação na RPEDM de trabalhos dos colegas Angolanos e seja um veículo de disseminação científica no que se refere às características particulares das doenças endócrinas em Angola e sua epidemiologia. Isto será um primeiro passo para a concretização do objetivo de tornar a RPEDM um fórum de discussão e publicação para todos os países de língua portuguesa, permitindo-nos tirar partido do privilégio de falarmos uma língua comum a cerca de 280 milhões de falantes, 5ª mais falada no mundo, 3ª mais falada no hemisfério ocidental e a mais falada no hemisfério sul.

Uma palavra de enorme gratidão para todos os colegas da Direção da SPEDM por todo o empenho de uma equipe que abraçou com entusiasmo e perseverança o projeto de, na continuação do trabalho das direções anteriores, contribuir para o desenvolvimento da nossa especialidade.

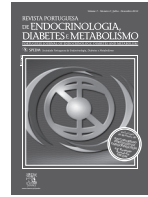
E por fim, pela sua maior importância, um muito obrigada a todos os sócios pelo constante apoio, incentivo e colaboração das formas mais diversas, mas todas fundamentais para a vida da SPEDM.

Maria Helena Cardoso
Presidente da SPEDM; Diretora da RPEDM



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Artigo original

Aporte do iodo nas Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores

Edward Limbert^{a,*}, Susana Prazeres^b, Deolinda Madureira^b, Ana Miranda^c, Manuel Ribeiro^d, Francisco Silvestre Abreu^e, Rui Cesar^f, Antonio Miguel Ferreira^g, Margarida Ferreira^e, Maritza Sá^h, Laura Lemos^h, Rita Carvalho^f, Carlos Ponteⁱ, Luis Mota^j, Francisco Carrilho^k, João Jácome de Castro^l, Maria João Oliveira^m e Grupo de Estudos da Tireoide da SPEDM

^aServiço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Entidade Pública Empresarial (EPE), Lisboa, Portugal

^bLaboratório de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa EPE, Lisboa, Portugal

^cServiço de Epidemiologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa EPE, Lisboa, Portugal

^dCerena, Instituto Superior Técnico, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, Portugal

^eServiço de Endocrinologia, Hospital Central do Funchal, Funchal, Madeira, Portugal

^fServiço de Endocrinologia e Nutrição, Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada, Portugal

^gServiço de Obstetrícia, Hospital Central do Funchal, Funchal, Madeira, Portugal

^hDireção Regional de Educação e Formação da Região Autónoma dos Açores, Portugal

ⁱServiço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada, Portugal

^jServiço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital da Horta, Horta, Portugal

^kServiço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

^lServiço de Endocrinologia, Hospital Militar Principal, Lisboa, Portugal

^mServiço de Endocrinologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, Vila Nova de Gaia, Portugal

INFORMAÇÃO DO ARTIGO

História do artigo:

Recebido a 27 de julho de 2012

Aceite a 5 de novembro de 2012

Palavras-chave:

Aporte do iodo
Regiões Autónomas
Crianças das escolas
Grávidas

RESUMO

Objetivo: No presente trabalho pretendeu-se avaliar o aporte do iodo nas Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores, estudando duas populações, crianças das escolas e grávidas das maternidades, a fim de solicitar às Entidades de Saúde responsáveis eventuais medidas corretivas a tomar.

Introdução: O iodo é o elemento indispensável para a síntese das hormonas tiroideias. A sua carência, ainda que moderada, tal como tem sido descrita em diversos países europeus, se manifestada no decurso da gestação, pode ter consequências nefastas no desenvolvimento neurocognitivo das crianças. Nas Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores não há dados recentes sobre o aporte do iodo, pelo que foi decidido estender os estudos recentemente efetuados em crianças e grávidas do Continente a estas Regiões.

População e métodos: Avaliou-se o aporte do iodo em 987 crianças de ambos os sexos, com idades compreendidas entre 6 e 12 anos, sendo 311 provenientes de escolas da Madeira e 676 de escolas dos Açores. Foi determinado o aporte do iodo em 566 grávidas, 196 do Hospital do Funchal e 370 dos Hospitais de Ponta Delgada e da Horta. O aporte do iodo foi avaliado pela sua eliminação urinária, utilizando um método colorimétrico.

Resultados: *Crianças das escolas:* Na Madeira a mediana das iodúrias foi de 81,3 µg/L, sendo a percentagem de crianças com um aporte iodado insuficiente (< 100 µg/L) de 68% e com níveis < 50 µg/L de 19%. Nos Açores, a mediana foi de 72,7 µg/L, com 78% das crianças a apresentarem iodúrias inadequadas e 26% com níveis inferiores a 50 µg/L. Na Madeira, as iodúrias mais baixas correspondem a Concelhos do norte da Ilha; nos Açores as iodúrias mais satisfatórias foram obtidas nas ilhas de Santa Maria e Graciosa. Comparados com os dados observados no Continente, os obtidos nas regiões Autónomas traduzem um aporte do iodo significativamente menor. *Grávidas:* Na Madeira, a mediana das iodúrias foi de 69,5 µg/L, com 92% das grávidas a apresentarem níveis inadequados (< 150 µg/L) e 34% com iodúrias < 50 µg/L. Nos Açores, a mediana das iodúrias foi de 46,2 µg/L, sendo a percentagem de grávidas com iodúrias insuficientes (< 150 µg/L) de 99% e iodúrias < 50 µg/L de 56%. As iodúrias obtidas nas Regiões Autónomas são significativamente inferiores às obtidas no Continente.

*Autor para correspondência.

Correio electrónico: Elimberty@ipolisboa.min-saude.pt (E. Limbert).

Discussão: Os dados obtidos nas duas populações das Regiões Autónomas são indicativos dum deficiente aporte do iodo tanto nas crianças (mediana de 81,3 µg/L na Madeira e 72,7 µg/L nos Açores) como nas grávidas (medianas de 69,5 µg/L na Madeira e 46,2 µg/L nos Açores). A carência iodada é significativamente maior nos Açores. O deficiente aporte do iodo é, como seria de esperar, mais intenso na população de gestantes, tendo em conta as maiores necessidades de iodo neste período da vida. Comparados com os dados recentemente obtidos no Continente, verifica-se que a carência iodada é muito maior nas Regiões Autónomas, sobretudo nos Açores. Comparando os dados atuais com os obtidos na população escolar da Ilha Açoriana de São Miguel, na década de 80, verifica-se uma melhoria do aporte do iodo que se pode atribuir à chamada profilaxia silenciosa.

Conclusões: O estudo do aporte do iodo, nas crianças das escolas e nas grávidas das Regiões Autónomas, põe em evidência uma nítida carência de iodo, nas duas populações e nas duas regiões, mais marcada nos Açores. Todas as iodúrias observadas são significativamente inferiores às verificadas no Continente. Na ilha de São Miguel, onde foi possível comparar as iodúrias atuais com as da década de 80, observa-se uma apreciável melhoria no aporte iodado nas crianças. Tendo em conta o potencial efeito nocivo da carência iodada, nomeadamente durante a gravidez, no desenvolvimento neurocognitivo das crianças, torna-se indispensável proceder nas duas Regiões Autónomas e com carácter urgente, à suplementação iodada nas grávidas e à profilaxia iodada através a iodização do sal em toda a população.

©2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Iodine intake in the Autonomous Regions of Madeira and Azores

ABSTRACT

Keywords:
Iodine intake
Autonomous Regions
School children
Pregnant women

Objective: The present study was aimed to evaluate iodine intake in the Autonomous Regions of Madeira and Azores, in two populations – school children and pregnant women – in order to inform Health Authorities about eventual corrective measures to undertake.

Introduction: Iodine is the key element for thyroid hormone synthesis. Its inadequate intake, namely in pregnancy, even moderate as has been observed in several European Countries, may have potential deleterious effects in children' neurocognitive development. In Madeira and Azores there are no recent data on iodine intake. In this context it was decided to extend a recent study on iodine intake, performed in Continental Portugal, to these Regions.

Population and methods: Urinary iodine of 987 children, 6-12 years of age and from both genders were studied; 311 were from schools of Madeira and 676 from schools of Azores. Iodine intake of 566 pregnant women, aged 17-46 years, was evaluated; 196 were from Funchal Hospital (Madeira) and 370 from the Hospitals of Ponta Delgada and Horta. Iodine intake was evaluated through its urinary elimination, using a colorimetric method.

Results: *Schoolchildren:* In Madeira the median urinary iodine (UI) was 81.3 µg/L; the percentage of children with an inadequate UI (<100 µg/L) was 68% and with UI <50 µg/L was 19%. In Azores median UI was 72.7 µg/L, with 78% of children showing inadequate iodine intake and 26% with levels lower than 50 µg/L. In Madeira the lowest urinary iodine was observed in the northern departments of the island. In Azores the higher UI was observed in the islands of Santa Maria and Graciosa. Iodine intake from both the Autonomous Regions were significantly lower than those from Continental Portugal. *Pregnant women:* In Madeira, median UI was 69.5 µg/L, with 92% of pregnant women showing inadequate urinary iodine (<150 µg/L) and 34% with UI<50 µg/L. In Azores, median UI was 46.2 µg/L; the percentage of pregnant women with inadequate UI (<150 µg/L) was 99% and the percentage of UI<50 µg/L was 56%. Urinary iodine from pregnant women of Madeira and Azores were significantly lower than those from Continental Portugal.

Discussion: The present data point to an inadequate iodine intake in school children (median UI from Madeira 81.3 µg/L; from Azores 72.7 µg/L) and pregnant women (median UI from Madeira 69.5 µg/L; from Azores 46.2 µg/L) in the Portuguese Autonomous Regions of Madeira and Azores. Iodine intake was significantly lower in both populations from Azores. The lower urinary iodine observed in pregnant women is justified by the known increased iodine needs in this period of life. In the Island of S. Miguel, the comparison of the present data with those from schoolchildren obtained in the decade of 80, show a significant increase in iodine intake which is attributed to silent prophylaxis.

Conclusions: The study on iodine intake in schoolchildren and pregnant women from the Autonomous Regions of Madeira and Azores points out to relevant inadequate iodine ingestion in both populations from both regions, more important in pregnant women. All evaluated urinary iodine determinations were lower than those observed in the Continent. In the Island of S. Miguel, the comparison of the present UI with those obtained in schoolchildren in the years 80, show a relevant but not sufficient improvement in iodine intake. Taking into account the potential deleterious effects of inadequate iodine intake, namely during pregnancy, in children' neurocognitive development, it is urgent to implement in Madeira and Azores, iodine supplementation in pregnant women and iodine prophylaxis through salt iodization in the whole population.

©2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

O iodo é um constituinte fundamental para a síntese das hormonas da tiroide e a sua carência, quando marcada, leva ao aparecimento do bócio endémico, situação bem conhecida que ainda atinge cerca de dois milhões de pessoas, sobretudo em África, na América do Sul e na Ásia¹.

Em Portugal, o bócio endémico, com maior prevalência no Distrito de Castelo Branco, mas existente ainda nos anos 80 noutras regiões, como por exemplo a serra algarvia², está praticamente extinto. Este facto pode ser atribuído à profilaxia iodada, levada a cabo no Distrito de Castelo Branco^{3,4}, mas também à profilaxia silenciosa⁵ devida à globalização na distribuição dos alimentos, às melhores vias de comunicação e ao desenvolvimento socio-económico das populações.

No entanto, uma carência iodada de grau mais ligeiro tem sido apontada em vários países europeus¹. Em Portugal Continental, estudos recentes levados a cabo pelo Grupo de Estudos da Tiroide da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo em duas populações – grávidas seguidas nas maternidades⁶ e crianças das escolas⁷ – a segunda demonstrativa da situação na população em geral, vieram revelar que o aporte do iodo está longe de atingir os valores preconizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

O aporte insuficiente do iodo observado em Portugal Continental é sobretudo marcado nas grávidas, o que era de esperar tendo em conta o aumento das necessidades em hormonas tiroideias e consequentemente em iodo, elemento chave para a sua síntese, nesse período da vida da mulher^{8,9}.

É justamente durante a gravidez que a carência iodada, ainda que ligeira a moderada como a verificada em Portugal e noutros países Europeus, envolve maior risco pois, como tem sido demonstrado, pode levar a alterações cognitivas nas crianças com diminuição do seu QI¹⁰⁻¹².

O aporte do iodo é avaliado, na prática, mediante o estudo da sua eliminação urinária (IU), habitualmente numa amostra ocasional de urina¹³. De acordo com a OMS e a ICCIDD (International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders), nas grávidas, considera-se corresponder a um aporte adequado, iodúrias iguais ou superiores a 150 µg/L^{13,14}.

Nas crianças, cujas eliminações urinárias do iodo correspondem à população em geral, consideram-se adequados, segundo as Organizações acima citadas, iodúrias iguais ou superiores a 100 µg/L. Valores inferiores a 20 µg/L são considerados muito baixos, entre 20 e 50 µg/L moderadamente baixos e entre 50 e 100 µg/L ligeiramente baixos^{13,14}.

No estudo realizado nas grávidas portuguesas incluímos gestantes provenientes dos Hospitais do Funchal e de Ponta Delgada⁶. Foi constatado que as iodúrias obtidas eram significativamente mais baixas do que as já de si baixas encontradas no Continente, significando um risco acrescido de alterações cognitivas para as crianças da Madeira e dos Açores.

Neste contexto, foi decidido estender o estudo às grávidas de mais um hospital Açoriano, bem como às crianças das duas Regiões Autónomas. Apresenta-se neste trabalho os resultados desse estudo.

Material e métodos

População

Estudo das crianças das escolas

Foi determinado o aporte iodado de 987 crianças de ambos os sexos, com idades compreendidas entre 6 e 12 anos, sendo 311 provenientes de escolas da Ilha da Madeira (Funchal, Câmara de Lobos, Calheta, Machico e Santana) e 676 de escolas de 8 ilhas dos Açores (S. Miguel, Santa Maria, Flores, Faial, Graciosa, Pico, S. Jorge e Terceira).

Foi obtido consentimento informado dos encarregados de educação.

A dimensão das amostras foi obtida por método proporcional, tendo como base listagens fornecidas pelas Secretarias Regionais da Educação, sendo a escolha das escolas aleatória.

Estudo das grávidas

Foi estudado o aporte iodado de 566 grávidas, com idades compreendidas entre 18 e 43 anos; 196 grávidas foram seguidas no Hospital do Funchal, 174 no Hospital de Ponta Delgada e 196 no Hospital da Horta.

Determinação do iodo urinário

As iodúrias, determinadas por um método colorimétrico rápido, aconselhado pelo ICCIDD para estudos epidemiológicos¹⁵, foram efetuadas no Laboratório de Endocrinologia do IPO de Lisboa.

Métodos estatísticos

Medidas centrais e testes de comparação usuais.

Resultados

Crianças das escolas – Região Autónoma da Madeira

Na Tabela 1 encontram-se os dados globais das iodúrias das crianças das escolas da Madeira.

Comparados com os dados do Continente (47,1% das crianças com IU < 100 µg/L e 11,8% com IU < 50 µg/L)⁷ tanto para as iodúrias inadequadas (< 100 µg/L) como para as inferiores a 50 µg/L, os resultados da Ilha da Madeira são significativamente menores ($p < 0,001$).

Na Tabela 2 encontram-se os dados das crianças das escolas da Madeira distribuídos por 3 Regiões e evidenciando as diferenças regionais

As diferenças observadas nos Concelhos do Funchal e de Câmara de Lobos e Calheta não têm significado estatístico. Pelo contrário, a percentagem de iodúrias inadequadas (< 100 µg/L) é significativamente maior nos Concelhos de Machico e Santana do que no Funchal ou Câmara de Lobos e Calheta ($p < 0,0029$); para níveis inferiores a 50 µg/L, não há diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 1

Iodúrias globais das crianças das escolas da Madeira

Madeira (N = 311)	
Mediana = 81,3 µg/L	
Iodúria (µg/L)	Nº de crianças
< 50	58 (18,6%)
50-100	153 (49,2%)
< 100	211 (67,8%)
≥ 100	100 (32,2%)

Tabela 2

Iodúrias das crianças das escolas da Madeira, distribuídas por três regiões

	Funchal (N = 172)	Câmara de Lobos e Calheta (N = 69)	Machico e Santana (N = 70)
Iodúria (µg/L)	Mediana = 85,4 µg/L	Mediana = 82,8 µg/L	Mediana = 72,6 µg/L
	Nº de crianças	Nº de crianças	Nº de crianças
< 50	30 (17,4%)	12 (17,4%)	16 (22,9%)
50-100	79 (45,9%)	32 (46,4%)	42 (60,0%)
< 100	109 (63,4%)	44 (63,8%)	58 (82,9%)
≥ 100	63 (36,6%)	25 (36,2%)	12 (17,1%)

Crianças das escolas – Região Autónoma dos Açores

As iodúrias das crianças das escolas dos Açores encontram-se na Tabela 3 (dados globais) e na Tabela 4 (iodúrias distribuídas por ilhas).

Comparados com os dados obtidos no Continente (47,1% das crianças com IU < 100 µg/L e 11,8% com IU < 50 µg/L) verifica-se que, tanto as percentagens de iodúrias inadequadas (< 100 µg/L) como as < 50 µg/L, são significativamente menores ($p < 0,0001$).

As ilhas de Santa Maria e Graciosa são as que apresentam a mediana das iodúrias mais elevada. Também as percentagens de iodúrias < 100 µg/L (inadequadas) e < 50 µg/L é significativamente menor do que nas restantes 6 ilhas estudadas, respetivamente $p < 0,0019$ e $p < 0,0004$.

Grávidas

As iodúrias obtidas para as grávidas encontram-se na Tabela 5 (resultados globais) e na Tabela 6 (resultados dos dois hospitais dos Açores).

Comparados com os dados obtidos no Continente (mediana das iodúrias de 84,9 µg/L; 23,7% das grávidas com IU < 50 µg/L

e 83,2% com IU < 150 µg/L), as iodúrias da Madeira e dos Açores são significativamente mais baixas (Madeira: $p < 0,0016$ para IU < 50 µg/L e $p < 0,0010$ para IU < 150 µg/L; Açores: $p < 0,0001$ tanto para IU < 50 µg/L como para IU < 150 µg/L).

As iodúrias da Madeira são significativamente mais elevadas do que no Açores ($p < 0,0001$ tanto para IU < 50 µg/L como para IU < 150 µg/L).

Discussão

Crianças

O estudo do aporte do iodo em que foram avaliadas as eliminações urinárias em 987 crianças das Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores, aponta para uma deficiência iodada nas duas Regiões, mais acentuada nos Açores.

De facto, na Madeira, a iodúria mediana global obtida foi de 81,3 µg/L, sendo 68% das crianças iodocarentes; 49% apresentavam uma carência ligeira, 15% uma carência moderada e 4% uma carência grave.

Nos Açores, a mediana global das iodúrias foi de 72,7 µg/L, com 78% das crianças a evidenciar um aporte de iodo insuficiente. Mais de metade das crianças (52%) apresentavam uma carência ligeira, 22% uma carência moderada e 4% uma carência grave.

No trabalho recentemente efetuado pelo nosso grupo, com 3679 crianças de Portugal Continental⁷, foi obtida uma mediana das iodúrias de 105,5 µg/L. 47% das crianças apresentava um aporte de iodo insuficiente, sendo que 35% tinham carência ligeira, 10% carência moderada e 2% carência grave. Comparados estes dados com os resultados das Regiões Autónomas, é evidente que o aporte do iodo é muito menor nas crianças da Madeira e dos Açores (as diferenças obtidas têm significado estatístico).

Tabela 3

Iodúrias globais das crianças das escolas dos Açores

Açores (N = 676) Mediana = 72,7 µg/L	
Iodúria (µg/L)	Nº de crianças
< 50	178 (26,3%)
50-100	352 (52,1%)
< 100	530 (78,4%)
≥ 100	146 (21,6%)

Tabela 4

Iodúrias das crianças das escolas dos Açores, distribuídas por ilhas

Iodúria (µg/L)	Grupos oriental e ocidental			Grupo central				
	S. Miguel (N = 235) Mediana = 70,9 µg/L Nº de crianças	Sta Maria (N = 48) Mediana = 88,0 µg/L Nº de crianças	Flores (N = 49) Mediana = 69,9 µg/L Nº de crianças	Faial (N = 60) Mediana = 67,4 µg/L Nº de crianças	Graciosa (N = 43) Mediana = 83,0 µg/L Nº de crianças	Pico (N = 60) Mediana = 67,6 µg/L Nº de crianças	S. Jorge (N = 47) Mediana = 74,0 µg/L Nº de crianças	Terceira (N = 134) Mediana = 72,0 µg/L Nº de crianças
< 50	72 (30,6%)	5 (10,4%)	11 (22,4%)	22 (36,7%)	5 (11,6%)	17 (28,3%)	12 (25,5%)	34 (25,4%)
50-100	109 (46,4%)	25 (52,1%)	34 (69,4%)	23 (38,3%)	25 (58,1%)	37 (61,7%)	24 (51,1%)	75 (56,0%)
< 100	181 (77,0%)	30 (62,5%)	45 (91,8%)	45 (75,0%)	30 (69,8%)	54 (90,0%)	36 (76,6%)	109 (81,3%)
≥ 100	54 (23,0%)	18 (37,5%)	4 (8,2%)	15 (25,0%)	13 (30,2%)	6 (10,0%)	11 (23,4%)	25 (18,7%)

Tabela 5

Iodúrias globais das grávidas seguidas nos hospitais da Madeira (Hospital Central do Funchal) e Açores (Hospitais de Ponta Delgada e Horta)

Iodúria (µg/L)	Madeira (N = 196) Mediana = 69,5 µg/L Nº de grávidas	Açores (N = 370) Mediana = 46,2 µg/L Nº de grávidas
< 50	66 (33,7%)	206 (55,7%)
50-100	82 (41,8%)	131 (35,4%)
100-150	32 (16,3%)	28 (7,6%)
< 150	180 (91,8%)	365 (98,6%)
≥ 150	16 (8,2%)	5 (1,4%)

Tabela 6

Iodúrias das grávidas seguidas nos dois hospitais dos Açores

Iodúria (µg/L)	Hospital de Ponta Delgada (N = 174) Mediana = 46,2 µg/L Nº de grávidas	Hospital da Horta (N = 196) Mediana = 43,9 µg/L Nº de grávidas
< 50	87 (50,0%)	119 (60,7%)
50-100	64 (36,8%)	67 (34,2%)
100-150	19 (10,9%)	9 (4,6%)
< 150	170 (97,7%)	195 (99,5%)
> 150	4 (2,3%)	1 (0,5%)

Estima-se que o aporte do iodo é insuficiente em cerca de 45% da população Europeia, sendo numerosos os estudos que apontam para uma iodo carência nas zonas em que não tem lugar a profilaxia iodada¹⁶⁻¹⁹. A proximidade do mar não impede a carência de iodo, como recentemente foi demonstrado num estudo transversal que envolveu 737 raparigas de escolas das Ilhas Britânicas em que foi obtida uma iodúria mediana de 80,1 µg/L²⁰.

Os resultados identificados nas Regiões Autónomas dos Açores e da Madeira são concordantes com os obtidos no Reino Unido. A elevada pluviosidade com o seu efeito «leaching»²¹, acentuando o fraco teor iodado dos solos, pode explicar em parte a carência iodada encontrada. O facto das populações, por um lado ingerirem pouco peixe e por outro lado terem uma alimentação oriunda da própria Região, o que tem maior relevo nos Açores, são certamente outros fatores a ter em conta.

Num estudo realizado em 1986 na Ilha de São Miguel, Amilcar Oliveira e colaboradores²² obtiveram, nas crianças das escolas, medianas das iodúrias variando entre 10 e 49 µg iodo/g de creatinina, com uma prevalência de bócio geralmente superior a 20%. Comparados com os dados atuais, em que a mediana das iodúrias foi de 70,9 µg/L, constata-se, pese embora a diferença de métodos utilizados na determinação das iodúrias, uma franca melhoria no aporte do iodo que na ausência de profilaxia iodada se pode atribuir à profilaxia silenciosa devida fundamentalmente à globalização dos circuitos alimentares e ao progresso socioeconómico da população.

Foram encontradas diferenças regionais na eliminação urinária do iodo nas crianças, tanto na Ilha da Madeira como nas Ilhas dos Açores (Tabelas 2 e 4).

Na Ilha da Madeira, as iodúrias mais elevadas, correspondem às escolas do Funchal nas quais a mediana foi de 85,4 µg/L. 63% das crianças apresentam IU < 100 µg/L e 17% uma iodúria < 50 µg/L. Nas escolas dos Concelhos de Câmara de Lobos e Calheta, situados tal como o Funchal na vertente Sul da Ilha, os valores obtidos são muito semelhantes aos da capital: mediana 82,8 µg/L, percentagem de crianças com IU < 100 µg/L de 64% e com IU < 50 µg/L de 17%. Nas escolas dos Concelhos de Machico e Santana, pelo contrário, os dados apontam para um aporte de iodo inferior: mediana 72,6 µg/L, percentagem de IU inadequado (< 100 µg/L) de 83% e de valores muito baixos de 23%. A causa destas diferenças pode ser atribuída a um menor desenvolvimento socioeconómico da população destes dois últimos concelhos.

No Arquipélago dos Açores, encontraram-se diferenças apreciáveis entre as ilhas. Assim, as iodúrias das crianças das ilhas de Santa Maria e Graciosa são significativamente mais elevadas do que as obtidas nas outras ilhas, traduzindo um maior aporte de iodo. Nestas duas ilhas, as iodúrias medianas foram de 88 µg/L e 83 µg/L, as percentagens de crianças com iodúrias insuficientes foram de 63% e 70% e as com IU < 50 µg/L de 10% e 12%, respetivamente. Nas restantes ilhas estudadas, as iodúrias inferiores a 100 µg/L variaram entre 75 e 92% das crianças, os níveis inferiores a 50 µg/L variaram entre 22 e 37%, traduzindo um défice importante no aporte do iodo; as iodúrias medianas variaram entre 67,4 e 74,0 µg/L.

O maior aporte de iodo em Santa Maria e na Graciosa pode ser, pelo menos em parte, explicado pelo regime particular de abastecimento de água potável nestas duas ilhas. Este abastecimento é feito a partir de nascentes de alguns poços de sondagem. As nascentes resultam da circulação ora em fraturas ora em faixas porosas de diferentes maciços geológicos. A intensa fraturação em profundidade com maior ascensão de geofluidos endógenos, existente nas duas ilhas, permitirá que o iodo da profundidade «contamine» com mais facilidade os aquíferos superficiais. Nestes aquíferos já foi registado maior teor de oligoelementos, entre os quais de iodo²³⁻²⁶.

A carência generalizada no aporte do iodo nas crianças das Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores apontam para a

necessidade de se proceder, quanto antes, à profilaxia iodada mediante a iodização do sal.

Grávidas

Os resultados das iodúrias obtidos nos três hospitais das Regiões Autónomas são muito inferiores aos valores recomendados (≥ 150 µg/L). Na realidade só 8,2% das grávidas do Hospital do Funchal apresentavam iodúrias dentro dos valores adequados, com uma mediana de 69,5 µg/L; 33,7% das grávidas apresentavam valores inferiores a 50 µg/L. Nas grávidas dos 2 hospitais dos Açores (Ponta Delgada e Horta) encontrámos aportes iodados ainda mais baixos do que na Madeira. Assim, no Hospital de Ponta Delgada onde a iodúria mediana foi de 46,2 µg/L, apenas 2,3% das grávidas mostraram níveis ≥ 150 µg/L e 50% apresentava iodúrias muito baixas. Nas grávidas seguidas no Hospital da Horta foram encontradas iodúrias ainda mais baixas: uma mediana de 43,9 µg/L, só 0,5% com IU satisfatório e 60,7% com níveis muito baixos (< 50 µg/L).

Estes resultados revelam um défice de iodo marcado, nas grávidas das Regiões Autónomas, mais acentuado nos Açores.

Os dados recentemente obtidos no Continente, em que foram analisadas as iodúrias de 3261 grávidas de 15 maternidades⁶, já de si revelavam um aporte de iodo insuficiente: com uma mediana das iodúrias de 84,9 µg/L, só 16,8% das grávidas com um aporte iodado adequado (> 150 µg/L) e 23,7% com níveis inferiores a 50 µg/L. Os dados obtidos nas Regiões Autónomas são significativamente mais baixos.

Vários estudos, realizados nos últimos anos em países europeus, mostraram aportes iodados muito inferiores aos considerados adequados pelas organizações Internacionais, estando de acordo com os resultados encontrados em Portugal²⁷⁻³⁰.

A gravidez é o período da vida da mulher no qual as necessidades de aporte de iodo são maiores, devido a ser necessário sintetizar mais 50% de hormonas tiroideias destinadas a manter o eutiroidismo na mãe e no feto³¹. Por outro lado, é durante a gestação que a carência iodada é potencialmente mais nefasta pois há o risco de dar origem a alterações da função cognitiva das crianças¹⁰⁻¹², que se podem revelar por dificuldades na aprendizagem escolar. Neste contexto, e tendo em conta a maior gravidade dessa carência nas Regiões Autónomas, a suplementação iodada é aí muito mais premente, sendo mandatária a suplementação iodada durante a gravidez e o aumento global do aporte do iodo mediante a iodização do sal.

Conclusões

Os resultados do estudo da eliminação urinária do iodo nas grávidas e crianças das escolas, das Regiões Autónomas dos Açores e da Madeira, são indicativos duma acentuada carência no aporte do iodo nas duas populações, mais marcada nos Açores.

Na população escolar da Ilha de S. Miguel em que foi possível comparar os dados de 1986 com os atuais, observa-se um franco aumento no aporte do iodo, embora muito aquém do desejável, atribuível a profilaxia silenciosa.

A carência iodada observada é, como seria de esperar, mais acentuada na população das grávidas, o que se justifica pela maior necessidade de aporte do iodo neste período da vida.

Comparados os dados deste estudo com os recentemente obtidos em Portugal continental, constata-se que a carência iodada é mais acentuada nas Ilhas, tanto para a população de grávidas como para a de crianças.

Tendo em consideração o maior défice do aporte de iodo nas populações das ilhas, atingindo níveis preocupantes na gravidez, a suplementação de iodo na grávida e a profilaxia com a iodização do sal são prementes e mandatárias nestas Regiões.

Agradecimentos

À Merck Serono, cujo apoio financeiro permitiu a realização deste estudo; ao Instituto Português de Oncologia de Lisboa pelo apoio prestado ao longo de todo o estudo em diversas áreas; à Secretaria Regional dos Assuntos Sociais da Região Autónoma da Madeira através da Coordenação do Departamento de promoção e Proteção da Saúde do IASAUDE, IP-RAM, em especial à enfermeira Ana Clara Silva e à Secretaria Regional da Educação e Recursos Humanos, através da Direção Regional da Educação, em especial ao Dr. Rui Anacleto, pelo trabalho desenvolvido na organização e colheita de material; à Direção Regional de Educação e Formação da Região Autónoma dos Açores pelo apoio na organização e na colheita de material; À Secretaria Regional de Saúde do Governo da Região Autónoma dos Açores, em particular à sua Direção Regional de Saúde que através a sua Comissão de Acompanhamento do Plano Regional de Saúde organizou e fez a colheita das amostras enviadas pelos Centros de Saúde para o Laboratório de Endocrinologia do IPO e ao Professor Victor Hugo Forjaz pela ajuda na interpretação dos resultados obtidos nas diferentes ilhas dos Açores.

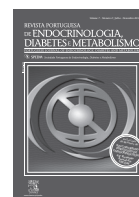
Bibliografia

- Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev.* 2009;30:376-408.
- Lopes de Oliveira A, Gonçalves Sobrinho L, Silveira Botelho L, Oliveira PA, Gonçalves MJ, Antunes MT. Bócio endêmico no sul de Portugal. *Med Cir.* 1983;5:269-330.
- Carvalho FD. Endemia de bócio no Concelho de Oleiros. Avaliação dos resultados da profilaxia. Castelo Branco: Delegação de Saúde de Castelo Branco; 1977.
- Mendes H, Zagalo Cardoso JA. Estudo epidemiológico da prevalência de bócio endêmico em Oleiros. *Ata Med Port.* 2002;15:101-11.
- Delange F, Van Ondenbergen A, Shabana W, Vandemeulebroucke E, Vertongen F, Gnat D, et al. Silent iodine prophylaxis in Western Europe only partly corrects iodine deficiency; the case of Belgium. *Eur J Endocrinol.* 2000;143:189-96.
- Limbert E, Prazeres S, São Pedro M, et al. Iodine intake in Portuguese pregnant women: results of a countrywide study. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:631-5.
- Limbert E, Prazeres S, São Pedro M, Madureira D, Miranda A, Ribeiro M, et al.; Grupo de Estudos da Tireoide da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Aporte do iodo nas crianças das escolas em Portugal. *Ata Med Port.* 2012;25:29-36.
- Glinoe D. Iodine nutrition requirements during pregnancy. *Thyroid.* 2006;16:947-8.
- Zimmermann MB. The adverse effects of mild-to-moderate iodine deficiency during pregnancy and childhood: a review. *Thyroid.* 2007;17:829-35.
- Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999;341:549-55.
- Berbel P, Mestre JL, Santamaria A, Palazón I, Franco A, Graells M, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid.* 2009;19:511-9.
- Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;89:6054-60.
- WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. 3^a ed. Geneva: WHO Publication; 2007.
- Zimmermann MB, Jooste PL, Pandave CS. The iodine deficiency disorders. *Lancet.* 2008;372:1251-62.
- Gnat D, Dunn AD, Chaker S, Delange F, Vertongen F, Dunn JT. Fast colorimetric method for measuring urinary iodine. *Clin Chem.* 2003;49:186-8.
- Diaz-Corniga FJ, Delgado Alvarez E. Implicações clínico terapêuticas de deficiência de iodo em Espanha. *Endocrinol Nutr.* 2005;53:101-6.
- Vitti P, Delange F, Pinchera A, Zimmermann M, Dunn JT. Europe is iodine deficient. *Lancet.* 2003;361:1226.
- Pederson KM, Laureberg P, Iversen E, Knudsen PR, Gregersen HE, Rasmussen OS, et al. Amelioration of some pregnancy-associated variations in thyroid function by iodine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1078-83.
- Beckers C, Ermans AM, De Nayer P, Delange F, Glinoe D, Bourdoux P. Status of iodine nutrition and thyroid function in Belgium. Em: Delange F, Dunn JT, Glinoe D, editores. Iodine deficiency in Europe. A continuing concern. Nova Iorque: Plenum Press; 1993. p. 473-8.
- Vanderpump MP, Lazarus JH, Smyth P, Laurberg P, Holder RL, Boelaert K, et al. Iodine status of UK schoolgirls: a cross-sectional survey. *Lancet.* 2011;377:2007-12.
- Kochupillai N, Ramalingaswami V, Stanbury JB. Endemic goiter and endemic cretinism. Em: Stanbury JB, Hetzel BS, editors. Southeast Asia. Nova Iorque: John Wiley & Sons, Inc; 1980. p. 101-83.
- Oliveira A, Gonçalves MJ, Sobrinho LG. Endemic goiter in the island of S. Miguel (the Azores). *Ata Endocrinol.* 1986;11:200-3.
- Forjaz VH. Alguns vulcões da Ilha de São Miguel – 1^a parte. 3^a ed. Observ. Vulcanológico e Geotérmico dos Açores: Ponta Delgada; 1998. p. 1672.
- França Z, Cruz J, Nunes J, Forjaz VH. Geologia dos Açores: uma perspetiva atual. Vol 10, n^o 1. Ed Proj Vulcmaç, Extr. Açoreana: Ponta Delgada; 2003. p. 144.
- Forjaz VH, França Z, Tavares J, Almeida L, Rodrigues JA. Dos vulcões dos Açores—From the Azores vulcanoes. 3^a ed. Ponta Delgada: Publiçor; 2010. p. 168.
- Cruz JV, Freire P, Costa A. Mineral waters characterization in the Azores Archipelago (Portugal). *J Volcanol Geoth Res.* 2010;190:353-64.
- Sanchez-Veja J, Del-Rey FE, Fariñas-Seixas H, de Escobar GM. Inadequate iodine nutrition of pregnant women from Extremadura (Spain). *Eur J Endocrinol.* 2008;159:439-45.
- Glinoe D, De Nayer P, Delange F, Lemone M, Toppet V, Spehl M, et al. A randomized trial for treatment of mild iodine deficiency during pregnancy. Maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:258-69.
- Hiéronimus S, Bec-Roche M, Ferrari P, Chevalier N, Fénichel P, Brucker-Davis F. Iodine status and thyroid function of 330 pregnant women from Nice area as assessed during the second part of pregnancy. *Anna Endocrinol.* 2009;70:218-24.
- Raverot V, Boornaud C, Sassolas G, Orgiazzi J, Claustrat F, Gaucherand P, et al. Pregnant French women living in Lyon area are iodine deficient and have elevated thyroglobulin concentrations. *Thyroid.* 2012;22:522-8.
- Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy. Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev.* 1997;18:404-33.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Artigo original

Hiperplasia congénita da suprarrenal por deficiência de 21-hidroxilase: correlação genótipo-fenótipo

Natacha Fontes*, Marco Pereira, Marta Nascimento, Eliana Oliveira, Filipa V. Espada, Marcelo Fonseca

Serviço de Pediatria, Hospital Pedro Hispano – Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Senhora da Hora - Matosinhos, Portugal

INFORMAÇÃO DO ARTIGO

História do artigo:

Recebido a 13 de junho de 2012

Aceite a 2 de outubro de 2012

Palavras-chave:

Hiperplasia congénita da suprarrenal
Genótipo e fenótipo
CYP21A2

RESUMO

Introdução: A Hiperplasia Congénita da Suprarrenal (HCSR) é uma doença autossómica recessiva, cuja gravidade é determinada pela atividade permitida pelo alelo menos afetado. A causa mais comum é a mutação no gene CYP21 que codifica a enzima 21-hidroxilase, sendo a clínica inversamente proporcional à atividade da enzima. As formas de apresentação são: Clássica (perdedora de sal (PS) e virilizante simples (VS)) e Não Clássica.

Objetivo: Verificar a existência de correlação genótipo-fenótipo nos doentes com HCSR por défice da 21-hidroxilase.

Métodos: Estudo retrospectivo de 37 pacientes com o diagnóstico de HCSR, definido clínica e analiticamente, seguidos na Consulta Externa de Endocrinologia Pediátrica entre 1999 e 2010. Foi realizada a pesquisa de mutações do CYP21A2 e estabelecida correlação genótipo-fenótipo.

Resultados: Nos 37 pacientes com clínica de HCSR identificaram-se 42 mutações, cinco das quais em heterozigotia não composta, havendo portanto um alelo não mutado. Em 18 crianças (12 do sexo feminino) houve identificação de pelo menos duas mutações no gene CYP21A2, confirmando o diagnóstico de HCSR. Destes, sete apresentavam as duas mutações em homozigotia (39%); um três mutações e outro um alelo mutado associado a uma duplicação do CYP21A2. Nos restantes nove doentes foram identificadas heterozigotias compostas. A apresentação clínica dos casos confirmados por estudo molecular foi: Clássica PS em 27,8% (5), Clássica VS em 38,9% (7) e Não Clássica em 33,3% (6). Verificou-se uma concordância genótipo-fenótipo de 80% nas formas clássicas PS; de 43% nas clássicas VS e de 66,7% nas não clássicas. A concordância total foi de 61,1%.

Conclusões: A elevada proporção de mutações em homozigotia alerta para a possibilidade de consanguinidade nesta amostra. A predominância do sexo feminino com HCSR poderá traduzir uma menor valorização dos sinais de virilização nos rapazes. Atendendo ao alto grau de concordância genótipo-fenótipo e à sua aplicabilidade na prática clínica, os autores reforçam a importância da pesquisa das mutações para confirmação e caracterização da HCSR.

©2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Genotype-phenotype correlation

ABSTRACT

Keywords:

Congenital adrenal hyperplasia
Genotype and phenotype
CYP21A2

Introduction: Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is an autosomal recessive disease. The severity is determined by the activity of the less affected allele. It is most commonly caused by a mutation in the CYP21 gene encoding the 21-hydroxylase enzyme, with clinical manifestations inversely proportional to the activity of the enzyme. Presentations are: classical (salt wasting (SW) and simple virilizing (SV)) and Non-Classical (NC).

*Autor para correspondência.

Correio electrónico: natachafontes@gmail.com (N. Fontes).

Objective: To determine genotype-phenotype correlation in patients with CAH caused by 21-hydroxylase deficiency.

Methods: Retrospective study of 37 patients with the diagnosis of CAH defined clinically and analytically, followed in the Outpatient Clinic of Pediatric Endocrinology between 1999 and 2010. Mutations of CYP21A2 were analyzed and a genotype-phenotype correlation was established.

Results: Forty two mutations were identified in 37 patients with clinical signs of CAH, five of which were not compound heterozygous, so they had a non-mutated allele. In 18 children (12 girls) at least two mutations were identified in the CYP21A2 gene, confirming the diagnosis of CAH. Seven were homozygous (39%), one had three mutations and another one a mutated allele associated to a duplication of CYP21A2. The remaining nine patients were compound heterozygous. Clinical presentation of the confirmed cases was: Classic SW in 27,8% (5), Classical SV in 38,9% (7) and Non-Classical in 33,3% (6). There was a genotype-phenotype correlation of 80% in classical SW, 43% in the classic SV and 66,7% in NC. The overall agreement was 61,1%.

Conclusions: The high proportion of homozygous alerts us to the possibility of consanguinity in this group. The predominance of females with CAH could mean a lower valorization of virilization signs in boys. Given the high genotype-phenotype correlation and its applicability in the clinical practice, the authors reinforce the importance of researching the mutations to confirm and characterize the CAH.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A Hiperplasia congénita da suprarrenal constitui um dos principais erros inatos do metabolismo¹, por perda ou diminuição da atividade de uma das cinco enzimas esteroideogénicas envolvidas na biosíntese do colesterol (podendo ou não atingir concomitantemente a biosíntese da aldosterona)². A deficiência da enzima 21-hidroxilase é responsável por cerca de 90 a 95% dos casos^{1,2}.

O gene que codifica a enzima 21-hidroxilase, denominado CYP21A2, localiza-se no braço curto do cromossoma 6, assim como o seu pseudogene CYP21A1P³⁻⁵. O facto de existir alta homologia entre os genes CYP21 parece estar na base de emparelhamentos desiguais durante a meiose, conduzindo à possibilidade de *crossing-over* desiguais, gerando deleções, duplicações, conversões e/ou transferências de sequências deletérias do pseudogene para o gene ativo³.

É uma patologia de transmissão autossómica recessiva, necessitando de dois alelos mutados para ocorrer doença³. Na maioria dos casos (65-75%) os indivíduos são heterozigóticos compostos², isto é, apresentam 2 mutações distintas, uma em cada alelo. As manifestações clínicas correspondem à atividade enzimática permitida pelo alelo menos afetado^{2,3}, podendo apresentar vários espectros clínicos^{6,7}.

A forma mais grave corresponde à apresentação clássica perdedora de sal (virilização, hipocortisolismo e insuficiência mineralocorticóide no período perinatal). A forma clássica não perdedora de sal apresenta-se com hipocortisolismo e virilização simples também no período perinatal. No entanto, nos rapazes o diagnóstico pode ser mais tardio, por subvalorização dos sinais de virilização precoce⁵. A forma mais ligeira é a não-clássica, mais subtil e tardia, manifestando-se por pubarca precoce, irregularidades menstruais, hirsutismo e/ou infertilidade^{1,8,9}. No sexo masculino alguns doentes podem permanecer assintomáticos e ser identificados apenas em estudos familiares.

A 17 hidroxiprogesteroína (17OHP) é o marcador de diagnóstico da HCSR com maior relevância¹, apresentando valores francamente elevados no estado basal na forma clássica (> 2000 ng/dL). Na forma não-clássica a 17OHP pode estar normal ou ligeiramente elevada no estado basal, todavia apresenta uma elevação significativa após a prova de estimulação com ACTH (> 1500 ng/dL)¹.

Vários estudos relatam a existência de uma correlação entre as mutações genéticas identificadas (genótipo) e a severidade da apresentação clínica da HCSR (fenótipo)^{2,5,9}. A concordância parece ser mais elevada em mutações mais graves, que condicionam formas clássicas perdedoras de sal (90-95%), comparativamente a formas

sem perda de sal (70-75%) ou não clássicas (45-65%)^{2,8}. Este estudo pretende descrever os resultados das mutações do gene CYP21A2 dos doentes com HCSR e analisar a relação entre o genótipo encontrado e o fenótipo.

Métodos

Realizou-se um estudo retrospectivo que incluiu 37 crianças seguidas em Consulta Externa de Endocrinologia Pediátrica no Hospital Pedro Hispano, entre 1999 e 2010, com alterações clínicas e analíticas compatíveis com o diagnóstico de HCSR. Nestas crianças procedeu-se à colheita de sangue periférico com extração de ADN (ácido desoxirribonucleico) para estudo molecular de mutação no gene CYP21A2, realizado em laboratório comercial (Centro de Genética Clínica S.A., Porto). Inicialmente foi efetuada amplificação pela técnica de PCR (*polymerase chain reaction*) e posterior sequenciação genética do CYP21A2 onde se situam as mutações mais frequentes (P30L no exão 1, I2 *splicing* no intrão 2, I172N no exão 4, V281L no exão 7, Q318X e R356W no exão 8). Nos casos em que foi apenas identificado um alelo mutado, foi realizada a sequenciação completa e análise por MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) do gene CYP21A2 para deteção de uma segunda mutação em heterozigotia composta.

O critério de inclusão no estudo foi apresentar pelo menos duas mutações no gene CYP21A2 (uma em cada alelo), excluindo-se as restantes crianças.

Distribuíram-se as mutações encontradas por 4 grupos conforme o grau de atividade enzimática estimada para cada mutação, de acordo com a literatura- grupo 0 atividade nula, A < 2%; B 3-7% e C > 20%^{3,8} (Tabela 1). Considerando o conjunto de mutações

Tabela 1

Atividade enzimática estimada de acordo com a mutação

Atividade enzimática estimada	Grupo	Mutação
Nula	0	Q318X R356W InsT E7 Del 8bp
< 2%	A	I2 sp
3-7%	B	I172N
> 20%	C	P30L V281L P453S

Del: deleção; E: exão; I: intrão; sp: *splicing*.

Tabela 2

Fenótipo esperado de acordo com a classificação das duas mutações

Alelo 1	Alelo 2	Fenótipo previsto
0	0	Clássica perdedora de sal
A	0	Clássica perdedora de sal
	A	
B	0	Clássica simplesmente virilizante
	A	
	B	
C	0	Não clássica
	A	
	B	
	C	

Tabela 3

Mutações identificadas nos doentes com confirmação genética de Hiperplasia Congénita da Suprarrenal

Doente	Mutações (nucleótidos)	Apresentação clínica
1	Ins TE7 / I2 sp (1759+T / 656 A/C>G)	CPS
2	V281L / V281L (1685 G>T / 1685 G>T)	NC
3	I172N / I172N (1001 T>A / 1001 T>A)	CVS
4	I2sp / I172N (656 A/C>G / 1001 T>A)	CVS
5	I2 sp / I2 sp (656 A/C>G / 656 A/C>G)	CPS
6	P30L / P30L (89 C>T / 89 C>T)	CVS
7	Q318X / I2 sp (1996 C>T / 656 A/C>G)	CPS
8	Q318X / V281L (1996 C>T / 1685 G>T)	NC
9	V281L / Q318X / R356W (1685 G>T / 1996 C>T / 2110 C>T)	NC
10	I2 sp / I2 sp (656 A/C>G / 656 A/C>G)	CPS
11	V281L / V281L (1685G>T / 1685G>T)	NC
12	I172N / R356W (1001 T>A / 2110 C>T)	CVS
13	V281L / P453S (1685 G>T / 2580 C>T)	CVS
14	Q318X / V281L (1996 C>T / 1685 G>T)	NC
15	Del 8bp / InsT E7 (Del708-715 / 1759+T)	CVS
16	I172N / I172N (1001 T>A / 1001 T>A)	NC
17	Q318X / Dup CYP21A2 (1996 C>T / Dup CYP21A2)	CVS
18	V281L / Q318X (1685 G>T / 1996 C>T)	CPS

CPS: clássica perdedora de sal; CVS: clássica virilizante simples; Del: deleção; Dup: duplicação; NC: não clássica.

apresentado por cada doente, estabeleceu-se um fenótipo previsível tendo em conta a atividade enzimática permitida pelo alelo menos afetado (Tabela 2). Efetuou-se a correlação entre o fenótipo previsto e o fenótipo clínico observado e avaliou-se o grau de concordância entre estes.

Resultados

Dos 37 doentes com HCSR, foram identificadas mutações nos dois alelos em 18 crianças (48,6%), confirmando assim o diagnóstico molecular de deficiência de 21-hidroxilase (Tabela 3). Excluíram-se 19 crianças, 14 delas por não se detetar nenhuma mutação e 5 em que se identificou apenas uma. Dos casos em que não foi confirmado o diagnóstico genético, apenas um apresentava manifestações de forma clássica de HCSR sendo os restantes compatíveis com uma apresentação não-clássica da doença. Os valores basais de 17-OHP nestes variaram entre 59-2810 ng/dL e nos que apresentavam indicação para realizar prova de estimulação com ACTH a 17-OHP variou entre 287-424 ng/dL.

A apresentação clínica foi não-clássica em 6 doentes (33,3%) e clássica em 12 (66,7%) (forma CPS em 5 destes), com predomínio do sexo feminino (12/18) (Figura 1). A moda de idade no momento do diagnóstico foi inferior a 28 dias e de cerca de 6 anos nas formas clássicas (PS e VS) e não clássica, respetivamente (Figura 2).

Identificaram-se 42 mutações, 37 destas em doentes com confirmação genotípica de HCSR. As 5 restantes corresponderam a mutações únicas, que portanto não suportam o diagnóstico molecular de HCSR. As mutações mais frequentemente identificadas

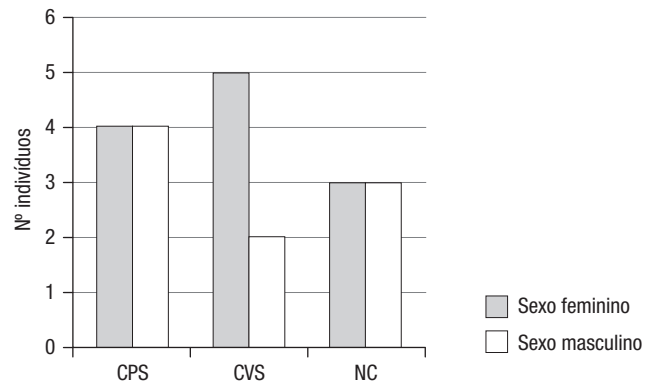


Figura 1. Distribuição por sexos de acordo com o fenótipo de apresentação da Hiperplasia Congénita da Suprarrenal. CPS: clássica perdedora de sal; CVS: clássica virilizante simples; NC: não clássica.

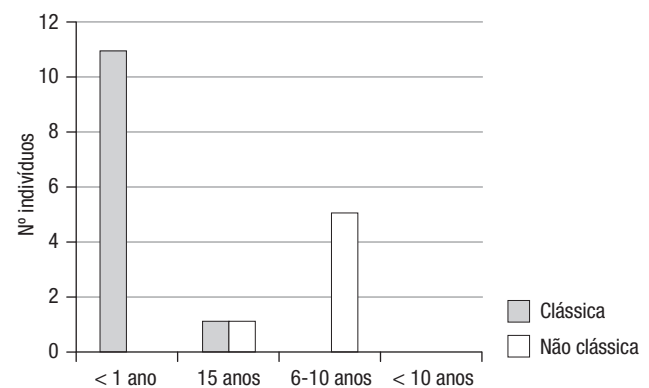


Figura 2. Faixa etária ao diagnóstico de Hiperplasia Congénita da Suprarrenal nas formas clássica (perdedora de sal e virilizante simples) e não-clássica.

Tabela 4

Mutações detetadas por ordem de frequência nos 18 doentes com confirmação genética de Hiperplasia Congénita da Suprarrenal

Mutação	N	%
V281L	9	24,4
I2 sp	7	18,9
Q318X	6	16,2
I172N	6	16,2
P30L	2	5,4
R356W	2	5,4
InsT E7	2	5,4
Del8pb	1	2,7
P453S	1	2,7
Duplicação CYP21	1	2,7
Total	37	100

foram a V281L, Q318X, I2 *splicing* e I172N (Tabela 4), responsáveis por 75,7% das mutações encontradas. As mutações foram homozigóticas em 39% dos casos, sendo as restantes heterozigóticas compostas.

Dos 18 doentes incluídos no estudo realçam-se três pelas alterações genéticas detetadas e/ou pela apresentação clínica. O primeiro por apresentar três mutações no estudo molecular (V281L, Q318X, R356W) numa forma não clássica diagnosticada aos 3 anos de idade por um quadro de pubarca precoce. O segundo pelo facto de apresentar duplicação do gene CYP21A2, com uma mutação Q318X, numa menina com HCSR forma clássica (Prader III com uretra clitoriana) diagnosticada aos 5 anos de idade. Por último, o caso de um recém-nascido com um Prader V, internado ao 25º dia de vida

Tabela 5

Grau de concordância genótipo-fenótipo da população estudada

Alelos	Fenótipo previsto	Nº casos	Fenótipo observado	Concordância
O + O	CPS	1	CVS	0%
A + O	CPS	2	CPS/CPS	100%
A + A	CPS	2	CPS/ CPS	100%
B + O	CVS	1	CVS	100%
B + A	CVS	1	CVS	100%
B + B	CVS	3	CVS/NC/NC	33%
C + O	NC	3	NC/NC/CPS	67%
C + O + O	NC	1	NC	100%
C + C	NC	3	NC/CVS/CVS	33%
A+ Dup CYP21A2	Sem doença	1	CVS	0%

CPS: clássica perdedora de sal; CVS: clássica virilizante simples; dup: duplicação; NC: não clássica.

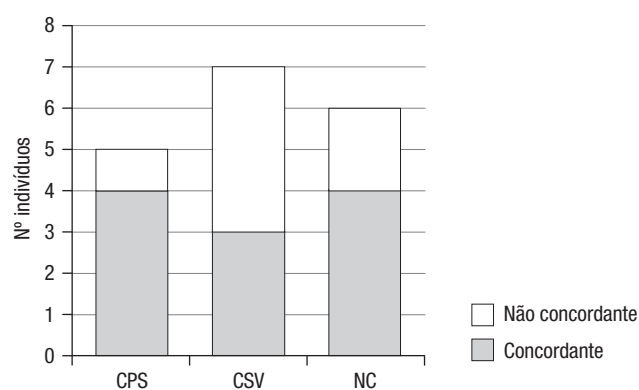


Figura 3. Concordância entre o fenótipo previsto e o observado. CPS: clássica perdedora de sal; CVS: clássica virilizante simples; NC: não clássica.

por vômitos, má evolução ponderal, desequilíbrios hidro-eletrolítico e escroto vazio. O cariótipo foi 46XX e o estudo molecular confirmou 2 mutações no CYP21A2 (12 *splicing* e *InsT E7*).

A apresentação fenotípica prevista foi concordante com a apresentação clínica da doença em 80% dos casos das formas clássicas PS, em 43% das formas clássicas VS e em 66,7% das formas não-clássicas (Tabela 5 e Figura 3). A concordância global foi de 61,1%.

Discussão

A classificação fenotípica da HCSR em forma clássica (PS ou VS) e não clássica é «teórica» podendo haver espectros que se sobrepõem na prática clínica.

Neste estudo evidencia-se uma proporção elevada de doentes do sexo feminino (66,7%), o que não seria esperado dado tratar-se de uma patologia autossômica recessiva, em que não é previsível haver assimetria na distribuição por sexos³. Esta divergência poderá estar relacionada com a pequena amostragem obtida, porém faz-nos pensar na possibilidade de maior dificuldade de diagnóstico no período neonatal na população masculina, dado que a virilização nestes pode ser subvalorizada. Do mesmo modo, a elevada proporção de formas clássicas (12/18) em relação às não clássicas, ao contrário do que seria de esperar, alerta-nos para uma maior dificuldade no diagnóstico de formas com apresentação clínica mais ligeira⁷. Poderá existir uma menor valorização das manifestações clínicas, bem como dificuldade em estabelecer diagnóstico diferencial com a Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP).

Em relação à pesquisa das mutações genéticas, verifica-se que o teste inicial que inclui as seis mutações mais frequentes identificou 86,5% (32/37) das mutações encontradas, parecendo-nos um bom método inicial de diagnóstico. Nos restantes cinco casos, em que o estudo inicial permitiu apenas a identificação de uma mutação, o diagnóstico molecular foi efetuado após sequenciação completa e análise por MLPA do gene CYP21A2. Nos doentes sem mutações identificadas não foi continuado o estudo, o que condicionará falsos negativos se existirem mutações apenas identificadas pela técnica MLPA. Não foram identificadas mutações novas.

Comparando com outros estudos, a nossa elevada percentagem de mutações homozigóticas e baixa diversidade de mutações, poderá ser explicada por algum grau de consanguinidade na amostra.

Dos casos destacados, o primeiro alerta para a importância de pesquisar sempre as mutações nos progenitores de forma a assegurar que a identificação de duas mutações corresponde à presença de ambos os alelos mutados e não apenas a um alelo com duas mutações. São pontualmente descritas em outros estudos estas mutações múltiplas^{6,9}. O segundo caso demonstra que a associação de uma duplicação do CYP21 com um alelo mutado pode condicionar HCSR. Esta associação poderá de alguma forma interferir na atividade do gene, o que justificaria a apresentação clínica, apesar de não terem sido encontrados relatos semelhantes na literatura. Não pode contudo ser excluída a interferência de outros fatores moduladores da virilização¹⁰ ou a presença de mutações não identificadas¹¹. O último caso relata uma virilização extrema no sexo feminino diagnosticada aos 25 dias de vida, com um fenótipo Prader V.

Apesar de 37 crianças terem um quadro clínico e analítico de HCSR, apenas em 18 foram encontradas mutações em ambos os alelos. No entanto, será sempre de considerar a possibilidade de existirem mutações não identificadas ou de ocorrer uma seleção genética diferente da teoricamente esperada, condicionando hiperandrogenismo e consequentemente manifestação de doença em indivíduos portadores de uma única mutação.

A concordância global genótipo-fenótipo neste estudo foi de 61,1%: 80% nas formas clássicas PS, 43% nas clássicas VS e 66,7% das formas não-clássicas. Observou-se que os grupos com associações de mutações menos graves, nas formas clássica VS e NC (associação B+B e C+C respetivamente), apresentaram um valor mais elevado de discordância (77%). Dado o pequeno tamanho amostral, torna-se difícil a justificação destes resultados e a comparação com outros estudos, não deixando de ter interesse como uma base inicial para melhor conhecimento da nossa população.

Tal como descrito na literatura, a concordância genótipo-fenótipo foi notória nas formas de apresentação mais grave^{2,8}, que condicionarão maior morbi-mortalidade neonatal. Dada a sua aplicabilidade na prática clínica^{5,6,9}, nomeadamente no aconselhamento genético, os autores reforçam a importância da pesquisa das mutações do CYP21A2 para confirmação e caracterização da HCSR.

Bibliografia

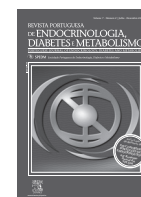
- Miller W. The adrenal cortex and its disorders. Chap 12, Sperling Pediatric Endocrinology, 3th Edition. Philadelphia: Saunders; 2008.
- Krone N, Braun A, Roscher AA, Knorr D, Schwarz HP. Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:1059-65.
- Bachega T, Billerbeck AEC, Parente EB, Lemos-Marini SHV, Baptista MTM, Mello MP, et al. Estudo multicêntrico de pacientes brasileiros com deficiência da 21-hidroxilase: correlação do genótipo com o fenótipo. Arq Bras Endocrinol Metab. 2004;48:697-704.
- Speiser PW, Dupont J, Zhu D, Serrat J, Buegeleisen M, Tusie-Luna MT, et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Invest. 1992;90:584-95.
- Vieira A, Paiva S, Baptista C, Ruas L, Silva J, Gonçalves J, et al. Hiperplasia congénita da suprarenal de expressão tardia por Deficiência de 21-hidroxilase Revisão da literatura e estudo genético Preconcepção de cinco casais. Acta Med Port. 2011;24:99-110.

6. Deneuve C, Tardy V, Dib A, Mornet E, Billiaud L, Charron D, et al. Phenotype-Genotype Correlation in 56 Women with Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 86:207-13.
7. Merke D, Bornstein S. Congenital adrenal Hyperplasia – Seminar. *Lancet.* 2005; 365:2125-36.
8. Dolzan V, Sólyom J, Fekete G, Kóvacs J, Rakosnikova V, Votava F, et al. Mutational spectrum of steroid 21-hydroxylase and the genotype-phenotype association in Middle European patients with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* 2005;153:99-106.
9. Bas F, Kayserili H, Darendeliler F, Uyguner O, Gunoz H, Yuksel-Apak M, et al. CYP21A2 gene mutations in congenital adrenal hyperplasia: Genotype-phenotype correlation in Turkish children. *J Clin Res Ped Endo.* 2009;1:116-28.
10. Tardy V, Menassa R, Sulmont V, Lienhardt-Roussie A, Lecointre C, Brauner R, et al. Phenotype-genotype correlations of 13 rare CYP21A2 mutations detected in 46 patients affected with 21-hydroxylase deficiency and in one carrier. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1288-300.
11. Campos VC, Pereira RMC, Torres N, Castro M, Aguiar-Oliveira M. High frequency of Q318X mutation in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in northeast Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53:40-6.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Caso clínico

Diabetes Mellitus tipo 1 e hepatite autoimune como forma de apresentação precoce da síndrome poliglandular autoimune tipo II

Diana Moreira*, Isabel Pinto Pais, Sandra Rebimbas, Luciana Barbosa, Lúcia Rodrigues, Cristina Costa, Rosa Arménia Campos

Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, entidade pública empresarial, Vila Nova de Gaia, Portugal

INFORMAÇÃO DO ARTIGO

História do artigo:

Recebido a 31 de dezembro de 2011

Aceite a 4 de dezembro de 2012

Palavras-chave:

Síndrome poliglandular autoimune tipo II

Diabetes Mellitus tipo 1

Doença de Addison

Hepatite autoimune

Doença celíaca

Gastrite autoimune

RESUMO

A síndrome poliglandular autoimune (SPGA) tipo II define-se pela presença de doença de Addison (DA) autoimune associada a Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) e/ou doença tiroideia autoimune. Habitualmente associa-se a outras doenças autoimunes «*minor*». Os autores apresentam o caso clínico de um adolescente com SPGA tipo II, manifestada aos doze anos de idade por DM1, hepatite autoimune tipo 1 com cirrose hepática e pancitopenia. No seguimento da investigação confirmou-se DA autoimune, presença de Ac antitiroideus, gastrite autoimune, doença celíaca, trombocitopenia imune e défice seletivo de IgA. No estudo da genotipagem do HLA-DQ foram identificados os haplótipos HLA-DQB1*03,*02. Inicialmente foi medicado com insulina, prednisolona e micofenolato de mofetil com resposta clínica parcial. Atualmente, quatro anos após o diagnóstico, encontra-se com dieta isenta de glúten, medicado com suplementos vitamínicos e minerais, insulina por bomba perfusora contínua, prednisolona e azatioprina com controlo da função hepática e resolução da anemia, no entanto com difícil controlo glicémico. Os autores descrevem este caso clínico pela sua complexidade clínica e idade de apresentação, uma vez que esta síndrome é extremamente rara em idade pediátrica.

©2011 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Type 1 Diabetes Mellitus and autoimmune hepatitis as an early presentation of autoimmune polyglandular syndrome type II

ABSTRACT

The autoimmune polyglandular syndrome (APS) type II is defined by the presence of autoimmune Addison's disease (AD) associated with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and/or autoimmune thyroid disease. It is usually associated with other «*minor*» autoimmune manifestations. The authors report the case of an adolescent with APS type II, presented at the age of twelve by T1DM, autoimmune hepatitis type 1 with cirrhosis and pancytopenia. The clinical and analytical investigation confirmed autoimmune AD, presence of anti-thyroid antibodies, autoimmune gastritis, celiac disease, immune thrombocytopenia and selective IgA deficiency. During the study of genotyping of HLA-DQ the haplotypes HLA-DQB1*03,*02 were identified. Initially the patient was treated with insulin, prednisolone and mycophenolate mofetil with partial clinical response. Currently, four years after the diagnosis, the patient is on a gluten-free diet, vitamins and mineral supplements, insulin pump therapy, prednisolone and azathioprine with control of liver function and anemia resolution, but with difficult glycemic control. The authors describe this case for its clinical complexity and age of presentation, since this syndrome is extremely rare in paediatric age.

©2011 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Autoimmune polyglandular syndrome

type II

Type 1 Diabetes Mellitus

Addison's disease

Autoimmune hepatitis

Celiac disease

Autoimmune gastritis

*Autor para correspondência.

Correio electrónico: dianalexmoreira@gmail.com (D. Moreira).

Introdução

A Diabetes Mellitus tipo I (DM1) resulta da destruição autoimune das células beta pancreáticas produtoras de insulina, provocada por uma interação complexa de fatores ambientais, genéticos e imunológicos¹. A DM1 é caracterizada pelo aparecimento de insulite e presença de autoanticorpos (Ac) contra as células beta pancreáticas¹. Em aproximadamente 33% dos doentes com DM1, a destruição autoimune não se limita ao pâncreas endócrino, desenvolvendo uma forma de síndrome poliglandular autoimune (SPGA)¹⁻⁴. Dos doentes com DM1, 15 a 30% desenvolvem doença tiroideia (DT) autoimune (tiroidite de Hashimoto ou doença de Graves), 5 a 10% são diagnosticados com gastrite autoimune (GAI), 4 a 9% apresentam doença celíaca (DC) e 0,5% doença de Addison (DA)¹⁻⁴. Estas doenças são caracterizadas pela presença de Acs contra a tiroglobulina e a peroxidase tiroideia (na tiroidite de Hashimoto), o recetor da TSH (na doença de Graves), a célula parietal (na GAI), a transglutaminase tecidual (na DC) e as células do córtex da suprarrenal e/ou a 21-hidroxiase (na DA)¹⁻⁹. A deteção precoce destes Ac, marcadores de autoimunidade que se associam a infiltração linfocitária do órgão-alvo, são bons preditores de doença autoimune e precedem o défice hormonal e a doença clínica evidente⁴.

As SPGA caracterizam-se pela presença de duas ou mais doenças autoimunes endócrinas associadas a doenças autoimunes não endócrinas¹⁻⁹. A SPGA autoimune tipo II, a forma mais comum das SPGA, é uma doença poligénica rara que afeta predominantemente mulheres em idade adulta¹⁻⁹. Define-se pela presença de DA autoimune associada a DT autoimune (também designado síndrome de Schmidt) e/ou DM1 (designado síndrome de Carpenter)¹⁻⁹. Habitualmente associa-se a outras doenças autoimunes endócrinas ou não¹⁻⁹.

Uma vez que esta síndrome é extremamente rara na idade pediátrica, os autores descrevem o caso clínico de um adolescente com SPGA tipo II, manifestada aos 12 anos de idade, por DM1 e hepatite autoimune (HAI). A propósito do caso, fazem uma breve revisão teórica e tecem alguns comentários acerca dos aspetos práticos relevantes.

Descrição do caso clínico

Adolescente do sexo masculino, 17 anos de idade, raça caucasiana, com antecedentes perinatais irrelevantes. História de mononucleose infecciosa constatada aos cinco anos de idade e anemia microcítica hipocrômica desde essa data, de etiologia não esclarecida (sem investigação ou tratamento). Único filho, de pais jovens, saudáveis e não consanguíneos. História familiar (avós maternos) de DM tipo II, sem outros antecedentes familiares de relevo.

Referenciado ao serviço de urgência (SU) pediátrica aos doze anos de idade por quadro de polidipsia, poliúria, astenia e emagrecimento com três semanas de evolução. Ao exame físico apresentava aspeto emagrecido com perda ponderal de 10% (peso na admissão: 34,5 kg correspondendo ao percentil 5; estatura: 151 cm, no canal do percentil 25-50; índice de massa corporal: 14,9 kg/m², no canal do percentil 3-5), tensão arterial 115/65 mmHg (canal do percentil 50-90), frequência cardíaca 89 bpm, hiperpigmentação cutânea generalizada, mucosas descoradas, desidratadas e subictéricas, abdómen globoso, doloroso à palpação do hipocôndrio direito e esplenomegalia (bordo esplénico palpável, 9 cm abaixo do bordo costal, ao nível da linha média clavicular esquerda, cruzando a linha média abdominal) (Figuras 1 e 2). No SU foi constatada hiperglicemia (267 mg/dl), glicosúria e cetonúria, sem acidose metabólica, com hemoglobina glicada (HbA1c) de 10,2%, insulina sérica de 2,8 uU/ml (valores normais (N) 3,0-17,0) e peptídeo C de 0,97 ng/ml (N 1,1-4,4). O estudo analítico realizado à admissão também revelou pancitopenia com anemia microcítica e hipocrômica; ferropenia;



Figura 1. Esplenomegalia maciça.



Figura 2. Esplenomegalia maciça.

hepatite com disfunção hepática e hipocalcemia (ver Tabela 1). Imagiologicamente, a ecografia abdominal com doppler revelou fígado de dimensões normais com ecoestrutura heterogênea, esplenomegalia homogênea (20 cm de diâmetro longitudinal), aumento do calibre da veia porta (13 mm), sem sinais de ascite ou alteração da permeabilidade dos vasos esplenoporiais. No SU iniciou fluidoterapia, insulino terapia e suplementos vitamínico-minerais (incluindo vitamina K e ferro oral), tendo sido internado para investigação diagnóstica e tratamento.

No estudo imunológico detetou-se imunoglobulina (Ig) G sérica de 1500 mg/dl (N 621-1284), IgM sérica de 244 mg/dl (N 37-101), com doseamentos séricos normais da IgA e IgE, C3 52,0 mg/dl (N 75-135), C4 5,5 mg/dl (N 9-36) e positividade de inúmeros anticorpos (Acs) nomeadamente: antinucleares, antímúsculo liso, anticitoplasma de neutrófilo, anti-insulina, antiglutamato descarboxilase 65, anti-ilhéus de Langerhans, antiperoxidase tiroideia, antitiroglobulina, anticélulas

Tabela 1
Resultados dos valores analíticos na admissão

Parâmetros (unidades)	Valores na admissão	Valores de referência
Hb (g/dl)	9,0 ↓	13,0-16,0
VGM (fL)	59,2 ↓	78-98
HGM (pg)	17,6 ↓	25-35
CHGM (g/dl)	29,9 ↓	31-37
RDW (%)	23,2 ↑	-
CTFF (mcg/dl)	333	228-428
Ferro sérico (mcg/dl)	28 ↓	30-112
Ferritina (ng/ml)	3,5 ↓	30-400
Leucócitos (por mm ³)	2840 ↓	5500-13 500
Neutrófilos (por mm ³)	1540	1500-8000
Eosinófilos (por mm ³)	140	0-700
Linfócitos (por mm ³)	1059 ↓	1500-6500
Plaquetas (por mm ³)	68 000 ↓	150 000-440 000
Creatinina (mg/dl)	0,33	0,53-0,79
Ureia (mg/dl)	27	10-50
Sódio (mEq/L)	139	136-145
Potássio (mEq/L)	4,1	3,5-5,0
TGO (U/L)	147 ↑	1-37
TGP (U/L)	148 ↑	1-41
GGT (U/L)	101 ↑	5-61
Fosfatase alcalina (U/L)	324 ↑	54-299
Bilirrubina total (mg/dl)	2,1 ↑	0,1-1,1
Bilirrubina direta (mg/dl)	0,9 ↑	0,0-0,2
Albumina (g/dl)	3,5 ↓	3,8-5,4
Proteínas totais (g/dl)	6,7	6,0-8,0
Cálcio total (mg/dl)	8,5 ↓	9,2-11,0
Fósforo inorgânico (mg/dl)	4,3	3,0-6,0
Vitamina B12 (pg/ml)	932	193-982
INR	1,37	-
Tempo de protrombina (%)	58 ↓	> 70
APTT (s)	36,7	28,0-40,0

do córtex suprarrenal, anti-21-hidroxiase, antiplaquetários, antigliadina, antitransglutaminase tecidual e anticélula parietal associados a gastrina de 199,7 pg/ml (N 0-108). A contagem dos linfócitos T CD3 $\alpha\beta$ +CD4-CD8- foi de 1,5% (N < 2%) e das células T reguladoras (Treg) CD4+CD25+FOXP3+ de 10,5% (N 5-10%).

O estudo endocrinológico adicional revelou cortisol sérico matinal de 1,9 ug/dl (N 6,2-19,4) com valor sérico matinal normal da hormona adrenocorticotrófica (ACTH). Na prova de estimulação curta com 0,25 mg de ACTH detetou-se ausência de resposta do cortisol sérico (1,2 ug/dl) aos 60 minutos. O restante estudo endocrinológico não revelou alterações, nomeadamente o doseamento da paratormona (PTH), da função tiroideia e da testosterona total e livre. Nos estudos imagiológicos adicionais realizados não foram detetadas alterações morfológicas da tiroide e das glândulas suprarrenais.

Foi realizada biópsia hepática que confirmou hepatite crónica com fibrose portal e septal completa, com reação ductular com infiltrado inflamatório mononuclear, hepatite de interface com infiltrado linfoplasmocitário e eosinofílico, transformação gigante-celular sincicial dos hepatócitos peri-portais e ligeira atividade necro-inflamatória com hiperplasia das células de Kupffer a nível lobular.

Na endoscopia digestiva alta (EDA) não foram detetadas varizes esofágicas ou gastropatia de hipertensão portal (HTP) e as biópsias gástricas e do intestino delgado, demonstraram gastrite atrofica crónica com infeção por *Helicobacter pylori* (Hp) e atrofia das vilosidades intestinais com infiltrado linfoplasmocitário da lâmina própria (classificação anatomopatológica de Marsh 3a), respetivamente. A colangioressonância magnética foi normal.

Foram excluídas etiologias infecciosas (hepatite A, B, C, VIH, *Mycobacterium tuberculosis*, *Leshmania*, citomegalovírus, vírus *Epstein-Barr*, e restantes infeções do grupo TORCH), neoplásicas (medulograma e biópsia óssea não revelaram alterações), metabólicas (doença de Gaucher I e doença de Niemann-Pick tipo B), a hemocromatose e a doença de Wilson.

A presença de DM1, DA autoimune e Ac antitiroideos permitiu o diagnóstico de SPGA tipo II. Associada a outras doenças

autoimunes, nomeadamente hepatite crónica autoimune tipo 1, classificada segundo os critérios diagnósticos da HAI¹⁰ (pontuação igual a 21), com cirrose hepática e HTP; GAI com infeção por *Helicobacter pylori* (Hp); DC e trombocitopenia imune. No estudo de genotipagem do HLA-DQ foram identificados os haplótipos HLA-DQB1*03,*02. Não foram detetadas mutações no gene regulador autoimune (AIRE).

Durante o internamento foi mantida insulinoaterapia (1,0 U/kg/dia) e suplementos vitamínicos e minerais. Instituída dieta sem glúten, ferro endovenoso e terapêutica de erradicação do Hp com resolução progressiva da anemia. Após confirmação da hepatite autoimune foi iniciada terapêutica imunossupressora com prednisolona 40 mg/dia e micofenolato de mofetil 20 mg/kg/dia com resposta clínica parcial.

No seguimento multidisciplinar, foi constatada persistência da elevação das transaminases associada a discreta coagulopatia, pelo que a imunossupressão com micofenolato de mofetil foi alterada para a azatioprina (2 mg/kg/dia) associada a dose imunomoduladora de prednisolona com normalização da função hepática. No segundo ano de doença, iniciou insulina por bomba perfusora contínua com melhoria parcial do controlo metabólico da DM1 (diminuição da HbA1c média anual de 12,7% para 9,9%). No terceiro ano de seguimento, repetiu EDA verificando-se inexistência de varizes esofágicas, gastropatia de HTP, infeção por Hp e/ou alterações anatomopatológicas nas biópsias do intestino delgado. Por persistência da esplenomegalia maciça e trombocitopenia foi submetido a embolização parcial da artéria esplénica com diminuição do diâmetro longitudinal do baço e melhoria parcial da trombocitopenia, sem registo de intercorrências nomeadamente infecciosas. A partir do terceiro ano de doença, constatou-se défice seletivo de IgA persistente.

Em termos endócrino-metabólicos até ao momento, não foram diagnosticadas alterações da função tiroideia, dos valores séricos da PTH, complicações microvasculares da DM1 e/ou manifestações clínico-laboratoriais de insuficiência adrenal de novo. Manteve difícil otimização do controlo metabólico da DM1, devido à necessidade recorrente de doses imunomoduladoras de prednisolona, no entanto com desenvolvimento pubertário normal (atualmente no estágio pubertário grau V de Tanner). A cronicidade da patologia associada à imunossupressão crónica provocaram um atraso de crescimento com desaceleração estatural (estatura alvo familiar 171 cm, no canal do percentil 10-25; velocidade de crescimento 0,9 cm no último ano, no percentil 3; estatura atual 156 cm, inferior ao percentil 3, com atraso da idade óssea superior a 2 anos em relação à idade cronológica) associado a baixa densidade mineral óssea (ver Tabela 2).

Atualmente, quatro anos após o seguimento, mantém vigilância analítica regular, dieta sem glúten, suplementos vitamínicos e minerais (nomeadamente cálcio, vitamina D e ácido fólico), insulina por bomba perfusora contínua (1,6 UI/kg/dia), azatioprina (2 mg/kg/dia) e prednisolona (0,4 mg/kg/dia) em dose superior à dose de substituição preconizada para a DA, com HbA1c de 10,0% na última consulta.

O rastreio endócrino-metabólico e imunológico dos familiares em 1º grau permitiram o diagnóstico de tiroidite de Hashimoto no pai deste adolescente.

Tabela 2
Resultados da densitometria óssea da coluna lombar e anca esquerda

	DMO (g/cm ²)	Score T	Score Z
Coluna lombar (L1-L4)	0,589	-4,6	-4,6
Total - anca esquerda	0,796	-1,6	-1,8
Colo do fémur esquerdo	0,781	-1,1	-1,2

Os valores da densidade mineral óssea (DMO) medidos na coluna lombar e anca esquerda revelam valores inferiores aos da população normal da mesma idade (Z score) apenas na coluna lombar; são, também, inferiores aos da população normal do mesmo sexo à idade (30 anos) de pico de massa óssea/densidade mineral óssea (score T) na coluna lombar e, de forma mais discreta, na anca esquerda.

Comentário

As SPGA caracterizam-se pela insuficiência funcional de duas ou mais glândulas endócrinas desencadeada por um processo autoimune¹⁻⁹. O termo «poliglandular» nestas síndromes não é o mais correto, uma vez que também são descritas doenças autoimunes não endócrinas^{2,3}. A maioria dos processos autoimunes destas patologias é associada a uma resposta celular T mediada, que resulta em destruição progressiva do órgão e produção de Ac órgãos específicos^{2,3}. As SPGA têm sido classificadas de acordo com o defeito genético, padrão de hereditariedade, clínica e idade de apresentação¹⁻⁹. Estas síndromes incluem doenças monogénicas, nomeadamente a SPGA tipo I ou APECED (*autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy*) e a síndrome IPEX, bem como outras doenças genéticas complexas, de que é exemplo a SPGA tipo II (ver Tabela 3)^{2,3}. Em comum estas três SPGA apresentam um elevado risco de desenvolver DM1 (síndrome de IPEX > SPGA tipo II > SPGA tipo I)^{2,3}.

Existem vários fatores implicados na perda de tolerância imunológica dos SPGA, nomeadamente genéticos, ambientais e imunológicos^{2-6,9}. A autorreatividade das células T é determinada no timo (pela tolerância imunológica central) e na periferia, fortemente influenciada por alelos específicos do antígeno leucocitário humano (HLA)²⁻⁶. Postula-se que alguns agentes externos (como são exemplo os agentes infecciosos), que apresentem mimetismo antigénico, possam desencadear um processo autoimune²⁻⁶. De salientar neste caso clínico, a história prévia de mononucleose infecciosa.

A SPGA tipo II, a forma mais comum das SPGA, afeta preferencialmente indivíduos adultos jovens (pico de incidência entre os 20 e os 40 anos de idade) do sexo feminino (razão 3:1), com uma prevalência estimada de 1,4–2,0 em 100 000 habitantes¹⁻⁹. Na literatura foram descritos menos de quinze casos clínicos com apresentação clínica igual ou inferior aos 12 anos de idade²⁻⁶.

É uma doença multifatorial, autossômica dominante com penetrância incompleta, com forte ligação aos haplótipos HLA classe II DR3 (DQB1*0201) e DR4 (DQB1*0302)¹⁻⁹. Outros genes, como o polimorfismo do gene MIC-A (*MHC class I chain-related A*), do gene PTPN22 (*protein-tyrosine phosphatase non-receptor type 22*) e do gene CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4*) também foram associados a esta síndrome¹⁻⁹. Neste doente foram identificados os haplótipos HLA-DQB1*03,*02, os quais conferem maior suscetibilidade para a DM1, DC, DA e tireoidite de Hashimoto¹⁻⁹. O SPGA tipo II habitualmente está presente em várias gerações da mesma família, com apresentações clínicas diversas ou subclínicas²⁻⁶, como foi verificado no nosso caso clínico, no qual foi possível diagnosticar tireoidite de Hashimoto num familiar em primeiro grau.

Neste caso, o diagnóstico de SPGA tipo II, particularmente a síndrome de Carpenter, baseou-se na presença de DA autoimune e DM1, em associação à presença de Ac antitiroideus, sem alterações morfofuncionais da tiróide identificadas até ao momento¹⁻⁹. Dada a descrição recente de casos clínicos atípicos com início tardio da síndrome de IPEX¹¹, os autores pesquisaram o número de células Treg CD4+CD25+FOXP3+ nas células TCD4+, com o objetivo de rastrear esta patologia. A pesquisa de mutações no gene AIRE (típicas do SPGA tipo I) também foram investigadas, dada a apresentação clínica precoce, presença de DA autoimune em associação a hepatite autoimune (mais incidente no SPGA tipo I)¹².

Na SPGA tipo II, a frequência relativa de cada endocrinopatia descrita na literatura é 100% para a doença de Addison, 69–82% para a disfunção tiroideia autoimune e 30–50% para a DM1¹⁻⁹. Apenas 10% dos doentes apresenta a tríade completa¹⁻⁶. Em consonância com o nosso caso, a DM1 é a primeira manifestação clínica da SPGA tipo II em cerca de 50% dos doentes, diagnosticando-se posteriormente a DA autoimune e/ou a doença tiroideia autoimune⁴.

Associados aos componentes *major* do SPGA tipo II, são frequentemente reportadas outras doenças autoimunes, nomeadamente a GAI (em 4,5 a 11%), hepatite autoimune (em 4%), DC (em 1 a 4%), dslgA (menos de 1%) e trombocitopenia imune (menos de 1%) identificadas no nosso doente¹⁻⁹. Dada a presença de inúmeros distúrbios autoimunes, nomeadamente a citopenia imune associada a hepatite autoimune e esplenomegalia maciça, os autores avaliaram os linfócitos T CD3 α β +CD4-CD8- com o intuito de excluir a síndrome linfoproliferativa autoimune¹².

Este caso clínico ilustra a importância de rastrear a DC e/ou GAI num doente com DM1 e anemia de etiologia não esclarecida^{1,2,4-8}. Os autores salientam ainda a importância do estudo da função suprarrenal e respetivos Ac órgãos específicos perante a presença de hiperpigmentação cutânea associada a sintomas inespecíficos (anorexia, astenia e perda ponderal) num doente com DM1, mesmo na ausência de hipoglicemia, hiponatremia, hipercaliémia e/ou acidose metabólica¹⁻⁹. Neste caso clínico não foram descritas hipoglicemias de repetição, como frequentemente descrito na literatura em doentes com DM1 associado a DA e/ou DC¹⁻⁹.

A terapêutica desta síndrome consiste na reposição hormonal de cada endocrinopatia integrada no SPGA tipo II, de forma semelhante ao que seria efetuado se estas fossem diagnosticadas isoladamente¹⁻⁹. Contudo a avaliação da função adrenal nestes doentes é essencial, antes de se iniciar tratamento com levotiroxina, a qual provoca uma depuração aumentada de cortisol, podendo evidenciar uma insuficiência adrenal subclínica pré-existente¹⁻⁸. Os doentes com DM1 e DA autoimune habitualmente apresentam necessidade de reduzir as doses de insulina até que a insuficiência adrenal seja controlada, contudo se a dose de corticoide for muito elevada, as

Tabela 3

Características das síndromes poliglandulares autoimunes

	SPGA tipo I	SPGA tipo II	Síndrome de IPEX
Componentes <i>major</i>	DA autoimune Hipoparatiroidismo Candidíase mucocutânea	DT autoimune DM tipo 1 DA autoimune	Enteropatia autoimune DM início precoce Eczema
Frequência da DM	20%	50%	> 60%
Início da doença	Infância	Infância à idade adulta	Período neonatal
Genes	Gene AIRE	HLA e outros	Gene FOXP3
Hereditariedade	Autossómico recessivo	Autossómico dominante	Ligado ao X
Patogénese	Perturbação da seleção negativa das células autorreativas	Desconhecido	Defeito da função supressora das células T reguladoras CD4+CD25+
Fenótipo imunológico	Elevados títulos de Ac contra enzimas intracelulares, INF e citocinas TH17, suscetibilidade à <i>Candida</i>	Ac contra os órgãos afetados	Linfocitose, eosinofilia, produção aumentada de citocinas, hiper IgE
Componentes <i>minor</i>	Hepatite autoimune, hipogonadismo primário, DT autoimune, DM1, síndromes de malabsorção, asplenismo, alopecia, vitiligo.	Gastrite autoimune, doença celíaca, vitiligo, hipogonadismo primário, alopecia, hepatite autoimune	DT autoimune, anemia hemolítica, trombocitopenia imune, linfadenopatia, infeções recorrentes e sépsis

Ac: autoanticorpos; AIRE gene: gene regulador autoimune; DA: doença de Addison; DM: Diabetes Mellitus; DT: doença tiroideia; HLA: antígeno leucocitário humano; INF: interferão; IPEX: imunodesregulação poliendocrinopatia enteropatia ligada ao X; SPGA: Síndrome poliglandular autoimune.

necessidades de insulina aumentarão exponencialmente¹⁻⁸, tal como é descrito neste caso clínico. A abordagem terapêutica das doenças autoimunes não endócrinas integradas no SPGA tipo II é semelhante à preconizada se estas fossem diagnosticadas isoladamente¹⁻⁹. Contudo sempre que possível, deverão ser selecionados tratamentos imunossuppressores com menor incidência de efeitos laterais nas endocrinopatias associadas¹⁻⁸.

Apesar da terapia hormonal de reposição continuar a ser o pilar de tratamento das SPGA, recentemente têm sido testados e utilizados em estudos experimentais, novos fármacos no tratamento do processo autoimune subjacente⁹. A DM1 tem sido a principal patologia endocrinológica, na qual se tem constatado maiores progressos nesta área. Os fármacos imunomoduladores têm como principal objetivo reverter o processo autoimune, consistindo em agentes antigénio-específicos e antigénio-inespecíficos. Estes últimos têm como alvo, vários componentes do sistema imune, incluindo os dirigidos contra as células T (anticorpos monoclonais anti-CD3¹³, globulina antitimócito¹⁴ e ciclosporina¹⁵) e as células B (anticorpos monoclonais anti-CD20^{16,17}). Acredita-se que os fármacos imunomoduladores antigénio-específicos induzam tolerância imunológica aos antígenos responsáveis pela destruição autoimune das células beta pancreáticas. Estas terapias incluem as vacinas com antiglutamato descarboxilase 65¹⁸, cadeia beta da insulina e péptidos semelhantes à insulina. Muitas destas terapêuticas revertem a hiperglicemia em camundongos com DM1 de início recente, sendo uma promessa em seres humanos¹⁹. Noutras patologias endócrinas autoimunes, nomeadamente na Doença de Graves, tem sido utilizado o rituximab (anti-CD20), havendo estudos sugerindo alguma eficácia clínica nesta patologia com um bom perfil de segurança^{9,20,21}.

Os autores salientam a importância do seguimento multi-disciplinar personalizado e vigilância clínico-laboratorial regular que permitem uma melhoria da qualidade de vida e eventualmente da sobrevida destes doentes.

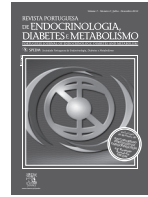
Bibliografia

1. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med.* 2009; 67:376-87.
2. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:2068-79.
3. Husebye ES, Anderson MS. Autoimmune polyendocrine syndromes: clues to type 1 diabetes pathogenesis. *Immunity.* 2010;32:479-87.
4. Gouveia S, Ribeiro C, Gomes L, Carvalheiro M. Síndrome poliglandular autoimune tipo 2: caracterização clínico-laboratorial e recomendações de abordagem e seguimento. *Rev Port End Diab Metab.* 2010;02:69-82.
5. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol.* 2009;161: 11-20.
6. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol.* 2004;137:225-33.
7. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Ata Biomed.* 2003;74:9-33.
8. Majeroni BA, Patel P. Autoimmune polyglandular syndrome, type II. *Am Fam Physician.* 2007;75:667-70.
9. Anderson MS. Update in endocrine autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3663-70.
10. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010;51: 2193-213.
11. Heltzer ML, Choi JK, Ochs HD, Sullivan KE, Torgerson TR, Ernst LM. A potential screening tool for IPEX syndrome. *Pediatr Dev Pathol.* 2007;10:98-105.
12. Speckmann C, Rohr J, Ehl S. Genetic disorders of immune regulation. Em: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, editores. *Primary immunodeficiencies diseases. Definition, diagnosis, and management.* Berlin: Springer; 2008. p. 167-94.
13. Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, Mathieu D, Kaufman L, Hale G, et al. Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;352:2598-608.
14. Eisenbarth GS, Srikanta S, Jackson R, Rabinow S, Dolinar R, Aoki T, et al. Anti-thymocyte globulin and prednisone immunotherapy of recent onset type I diabetes mellitus. *Diabetes Res.* 1985;2:271-6.
15. Jenner M, Bradish G, Stiller C, Atkison P. Cyclosporin A treatment of young children with newly-diagnosed type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. London Diabetes Study Group. *Diabetologia.* 1992;35:884-8.
16. Bour-Jordan H, Bluestone JA. B cell depletion: a novel therapy for autoimmune diabetes? *J Clin Invest.* 2007;117:3642-5.
17. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, Becker DJ, Gitelman SE, Goland R, et al. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *N Engl J Med.* 2009;361:2143-52.
18. Ludvigsson J, Faresjö M, Hjorth M, Axelsson S, Chéramy M, Pihl M, et al. GAD treatment and insulin secretion in recent-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1909-20.
19. Staeva-Vieira T, Peakman M, Von Herrath M. Translational mini-review series on type 1 diabetes: Immune-based therapeutic approaches for type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol.* 2007;148:17-31.
20. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Rossi S, Bonara P, Sbrozzi F, et al. Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intra-orbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:511-7.
21. El Fassi D, Nielsen CH, Hasselbalch HC, Hegedus L. Treatment-resistant severe, active Graves' ophthalmopathy successfully treated with B lymphocyte depletion. *Thyroid.* 2006;16:709-10.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Caso clínico

Síndrome de Kallmann... será possível um diagnóstico mais precoce?

Sandrina Martins^{a,*}, Luís Ribeiro^b, Helena Cardoso^b, Maria João Oliveira^b, Teresa Borges^b

^aUnidade Local de Saúde do Alto Minho – Hospital de Santa Luzia, Viana do Castelo, Portugal

^bUnidade de Endocrinologia pediátrica, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

INFORMAÇÃO DO ARTIGO

História do artigo:

Recebido a 16 de janeiro de 2012

Aceite a 4 de julho de 2012

Palavras-chave:

Atraso pubertário

Hipogonadismo hipogonadotrófico

Anosmia

Síndrome de Kallmann

Malformações

RESUMO

O atraso pubertário representa uma causa frequente de referência à consulta de Endocrinologia Pediátrica. A sua etiologia é variada, classificando-se em hipogonadismo hipogonadotrófico ou hipergonadotrófico, consoante exista diminuição ou aumento das gonadotrofinas. A Síndrome de Kallmann é uma forma rara de hipogonadismo hipogonadotrófico e caracteriza-se pela sua associação a anosmia ou hiposmia. É causada por um defeito na migração dos neurónios que produzem a GnRH e dos que formam os nervos olfativos, cuja origem embriológica é comum. A doença afeta apenas a secreção de gonadotrofinas, sendo as restantes hormonas hipofisárias produzidas normalmente. Está frequentemente associada a outras malformações que podem ser um elemento fundamental para um diagnóstico precoce. Os autores apresentam três casos clínicos de Síndrome de Kallmann e malformações associadas.

©2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Kallmann syndrome... can we reach an earlier diagnosis?

ABSTRACT

Delayed puberty is a frequent cause of referral to pediatric endocrinologists. It may be due to a large number of causes divided in two major groups based on measurement of gonadotrophins: hypogonadotrophic or hypergonadotrophic hypogonadism. Kallmann syndrome is a rare form of hypogonadotrophic hypogonadism and is characteristically associated with anosmia or hyposmia. Its primary defect is an anomalous migration of the neurons responsible for the GnRH production and the neurons that compose the olfactory nerves. The syndrome only affects gonadotrophin production, while all other hypophyseal hormones are normally secreted. In this paper we report and discuss three cases of Kallmann's syndrome and associated anomalies.

©2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Puberty delay

Hypogonadotrophic hypogonadism

Anosmia

Kallmann Syndrome

Associated anomalies

Introdução

O atraso pubertário representa uma causa frequente de referência à consulta de Endocrinologia Pediátrica. Define-se como a ausência de desenvolvimento pubertário aos 13 anos na rapariga e volume testicular inferior a 4 ml aos 14 anos no

rapaz¹⁻⁴. São ainda critérios: amenorreia primária aos 16 anos ou intervalo superior a 2 anos entre o início pubertário e a menarca no sexo feminino ou intervalo superior a 5 anos até completar o desenvolvimento pubertário no sexo masculino^{2,4}. A maioria dos indivíduos com atraso pubertário não tem patologia endócrina subjacente apresentando somente um atraso constitucional do crescimento e maturação. Contudo, um pequeno número de doentes pode apresentar uma causa patológica para este atraso e o seu diagnóstico é essencial já que podem necessitar de terapêutica específica³. De uma forma geral, as causas endócrinas de atraso

*Autor para correspondência.

Correio electrónico: marsandrina@gmail.com (S. Martins).

pubertário podem dividir-se em dois grupos consoante o nível de gonadotrofinas (FSH e LH) seja baixo ou elevado: hipogonadismo hipogonadotrófico, de causa central, e hipogonadismo hiper-gonadotrófico, de causa gonadal, respetivamente^{1,5,6}. Um dos grandes desafios prende-se com a distinção entre o hipogonadismo hipogonadotrófico e o atraso constitucional da maturação uma vez que não existe nenhuma prova que a consiga fazer de forma precisa^{3,6-8}.

A Síndrome de Kallmann (SK), descrita pela primeira vez em 1856, é uma forma congénita de hipogonadismo hipogonadotrófico e caracteriza-se pela sua associação com um distúrbio olfativo (anosmia ou hiposmia)^{5,6,9-20}. É uma causa rara de atraso pubertário, com uma incidência estimada de 1:10 000 a 1:80 000 e uma relação sexo masculino:feminino de 5:1^{5-9,11,14,20}. É causada por um defeito da migração neuronal que envolve as células produtoras de hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) e os neurónios dos bolbos olfativos, cuja origem embriológica é comum^{6,10,11,14,17,19,21}, com consequente produção insuficiente de GnRH e alterações do olfato. Cerca de 60% dos casos são esporádicos mas foram já identificadas três formas de transmissão: ligada ao X, autossómica dominante e autossómica recessiva^{5,8,9,11,12,14,16,17,19,21}. Mutações em pelo menos 7 genes já foram descritas na SK - *KAL1*, *FGFR1*, *PROK2*, *PROKR2*, *FGF8*, *CHD7*^{5,11,13} e *WDR11*²¹. De realçar que a mesma mutação em diferentes elementos da mesma família pode ter expressões fenotípicas muito variáveis^{6,13,15,16,21}.

Os achados clínicos desta entidade incluem atraso pubertário, hábito eunucóide e diminuição/ausência da sensibilidade olfativa^{5,8,9,11-13,16,20,21}. Do ponto de vista analítico, os níveis de gonadotrofinas (LH e FSH) estão normais ou diminuídos e os esteróides sexuais (estradiol e testosterona) estão anormalmente baixos para a idade, contrariamente às restantes hormonas hipofisárias que apresentam valores normais uma vez que a sua secreção não está afetada^{5,6,8,13,19,21}. O estudo imagiológico da região hipotálamo-hipofisária é indispensável para exclusão de uma causa secundária de hipogonadismo hipogonadotrófico^{5,8,13,21}. Na ressonância magnética (RM) cerebral, em 75 a 90%²⁰ dos casos, são descritos hipoplasia do giro olfativo e aplasia ou hipoplasia dos bolbos e/ou tratos olfativos^{9,10,12-14}. A sensibilidade olfativa pode ser aferida pela história clínica, embora a anosmia ou hiposmia sejam frequentemente subvalorizadas pelo doente^{5,11,13}, por olfatométria ou pelo reconhecimento de odores particulares como o café^{13,21}. O estudo molecular é útil apresentando contudo uma sensibilidade de apenas 25 a 35%^{5,6,11,13,21}. A descoberta de novos genes envolvidos nesta entidade ao longo dos anos tem aumentado a sensibilidade destes testes mas é provável que mutações em outros genes continuem desconhecidas. No sexo feminino, a ecografia pélvica é um método não invasivo que permite avaliar as características e dimensões dos genitais internos, que tipicamente têm configurações e dimensões pré-púberes⁴.

Tendo em conta que maioria dos indivíduos com SK não apresenta desenvolvimento pubertário adequado, um dos principais desafios consiste em induzir o processo de maturação sexual. Para este efeito, a administração de esteróides sexuais é habitualmente o tratamento de eleição^{4,5,8,13}. No sexo feminino, o estradiol é administrado na forma transdérmica ou oral numa dose inicialmente baixa, procedendo-se a um aumento gradual da dose de forma a promover o desenvolvimento uterino e endometrial e otimizar o desenvolvimento mamário^{4,5,8,13}. Após um período de 6 meses a 2 anos, ou antes se ocorrer a menarca, a associação de um progestagénio torna-se imperativa de forma a evitar a hiperplasia do endométrio^{4,5,9,13}. Nesta fase, o tratamento passa a ser efetuado com anticoncecionais orais. No sexo masculino, o tratamento hormonal de substituição deve ser iniciado com baixas doses de testosterona intramuscular com aumento gradual da dose até atingir a dose do adulto (250 mg quinzenalmente ou a cada 3 a 4 semanas)^{3,5,8,9,13}. Esta

terapêutica hormonal de substituição deve ser mantida e ajustada, de forma a assegurar a função sexual, massa muscular, densidade óssea e massa eritrocitária adequadas^{5,13}.

O tratamento da infertilidade pode mostrar-se mais complexo e nem sempre é eficaz^{3,4,9}. No sexo feminino, a estimulação com GnRH pulsátil é utilizada para estimulação da foliculogénese^{5,13}. Este tratamento apresenta diversas vantagens em relação ao uso de gonadotrofinas uma vez que mimetiza o ciclo menstrual e diminui o risco de gestações múltiplas e síndrome de hiperestimulação ovárica^{5,13}. Os dois tipos de tratamento apresentam taxas de conceção similares, que rondam os 30% por ciclo ovulatório^{5,13}. No sexo masculino, o sucesso para indução da espermatogénese ronda os 90 a 95%^{5,8,13}. Para tal propósito usa-se tradicionalmente gonadotrofinas parentéricas (gonadotrofina coriônica humana associada ou não à FSH recombinante)^{5,8,13}. No entanto, e uma vez que o defeito primário se localiza a nível da função hipotalâmica, a administração subcutânea pulsátil de GnRH, embora não aprovada para o efeito, tem-se mostrado eficaz em estudos experimentais nos indivíduos que não respondem à terapêutica com gonadotrofinas^{5,8,13}.

Na grande maioria dos casos, o défice de produção de gonadotrofinas é permanente. Contudo, em cerca de 10% indivíduos do sexo masculino⁸, foi descrita a reversão do quadro após tratamento mais ou menos prolongado de reposição hormonal¹². Este «despertar» do eixo hipotálamo-hipófiso-gonadal sugere que um estímulo externo, ainda desconhecido, possa estimular os neurónios produtores de GnRH, numa fase mais tardia^{5,12-16,21}.

Casos clínicos

Caso 1

Adolescente do sexo masculino, enviado à consulta aos 17 anos e 10 meses por ausência de desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. Relatava anosmia e tinha antecedentes de orquidopexia bilateral aos 16 anos. Os antecedentes familiares eram irrelevantes. Ao exame objetivo apresentava uma assimetria facial, um sopro sistólico grau II/VI audível no bordo esternal esquerdo, micropénis (comprimento do pénis de 6 cm), pilosidade púbica Tanner 1 e volume testicular inferior a 3 ml. Não apresentava pilosidade facial e a voz era de tonalidade aguda. A estatura era de 154,5 cm (desvio padrão (SD) -3,03 e percentil < 1) para uma estatura alvo de 167,3 cm. Do estudo realizado realça-se: idade óssea com atraso de 4 anos e 4 meses em relação à idade cronológica; IGF-1 de 135 ng/ml (Normal para a idade cronológica 136-780), função tiroideia e prolactina normais e gonadotrofinas e testosterona total baixas (LH: 0,1 mUI/ml; FSH: 0,8 mUI/ml e testosterona total: 14,3 ng/dl). Efetuou prova de clonidina com *priming* com testosterona com pico sérico de hormona de crescimento de 7 ng/ml. A RM cerebral excluiu patologia do eixo hipotálamo-hipófise mas revelou: «...ausência dos bolbos olfativos e dos 2/3 anteriores dos sulcos olfativos...» (Figura 1). O estudo genético realizado no Centro de Genética Clínica identificou uma mutação no gene *KAL1* - deleção do exão 1, c.67_92del26, p.Leu23fsX54 - nunca antes descrita. Efetuou ecocardiograma que não revelou alterações e ecografia reno-pélvica onde se detetou agenesia do rim direito. Iniciou testosterona intramuscular aos 17 anos e 10 meses em doses crescentes, com boa evolução clínica. Aos 19 anos (14 meses após início da terapêutica) apresentava pilosidade púbica Tanner 5, volume testicular de 6 ml e pénis com 10 cm de comprimento, bem como desenvolvimento de outros caracteres sexuais secundários: barba e voz grave. A estatura era de 167,6 cm (SD -0,65; percentil 25), acima do previsto de acordo com o património genético, e a velocidade de crescimento de 5,1 cm/ano (SD 1,11; percentil 86 para a idade óssea) (Figura 2). Foi referenciado para a consulta de adultos para seguimento.

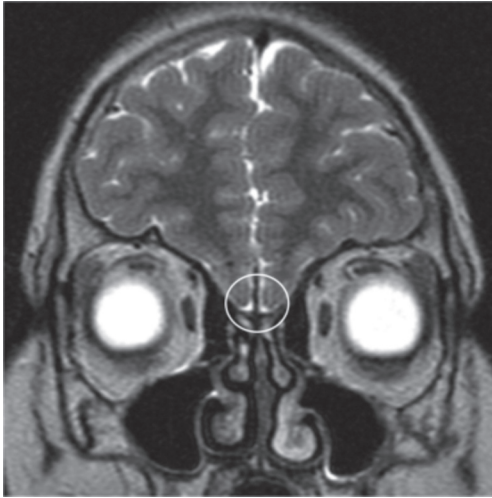


Figura 1. Ressonância magnética cerebral do caso 1: bolbos olfativos não visíveis (área assinalada).

Caso 2

Adolescente do sexo masculino referenciado à consulta aos 16 anos e 6 meses por atraso pubertário. Foi submetido a cirurgia por lábio leporino (Figura 3) no primeiro ano de vida e era seguido em consulta de cirurgia plástica por dismorfia craniofacial (achatamento dos ossos da face na região fronto-nasal – Figura 4) e em consulta de neurologia por epilepsia associada a malformação do hemisfério cerebral esquerdo. Embora nunca a tivesse valorizado, referia diminuição da sensibilidade olfativa. Negava antecedentes familiares de anosmia, atraso pubertário ou infertilidade. Na primeira avaliação apresentava estatura de 182 cm (percentil 89), pênis críptico, pilosidade púbica Tanner 1, testículo esquerdo < 4 ml na bolsa esquerda e testículo direito não palpável. A estatura alvo era desconhecida – tratava-se de uma família monoparental com pai de identidade desconhecida. Dos exames auxiliares de diagnóstico efetuados salienta-se: prolactina e função tiroideia normais, FSH: 0,2 mUI/ml, LH < 0,1 mUI/



Figura 3. Cicatriz de cirurgia após correção do lábio leporino (caso 2).



Figura 4. Hipoplasia óssea da região frontonasal (caso 2).

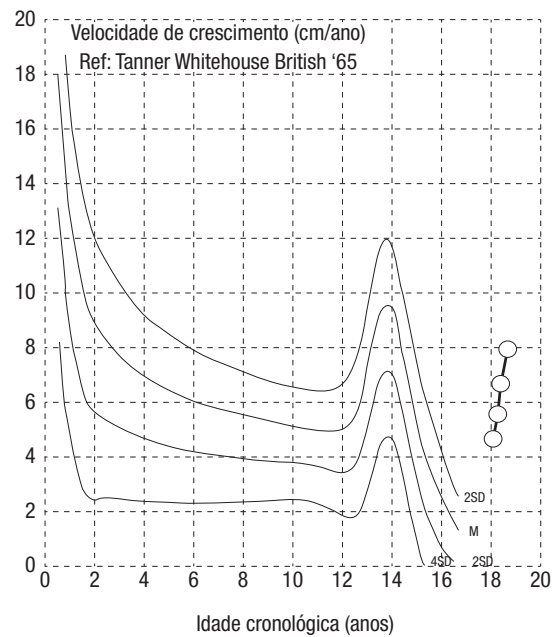
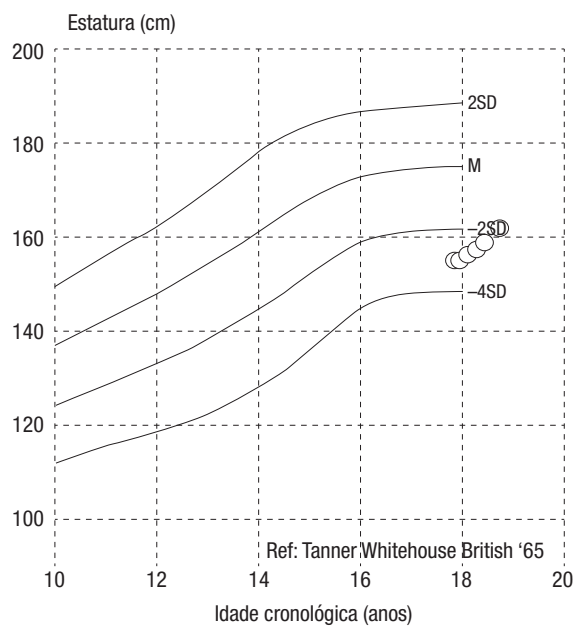


Figura 2. Evolução da curva estatural e da velocidade de crescimento do caso 1 desde a instituição da terapêutica.

ml e testosterona total: 10 ng/dl. A idade óssea era sobreponível à idade cronológica. A ecografia escrotal revelou presença de testículo esquerdo na bolsa escrotal e do testículo direito no canal inguino-escrotal, ambos com dimensões inferiores às esperadas para o grupo etário (17 × 8 × 9 mm e 14 × 6 × 8 mm, respetivamente). Na RM cerebral era descrita a presença de um hemisfério cerebral esquerdo pequeno associado a extensa anomalia do desenvolvimento cortical do tipo polimicrogírico e heterotopia subcortical prolongada até à parede do ventrículo lateral, condicionando apagamento do corno frontal do mesmo e deformação da cabeça do núcleo caudado. Não eram visíveis os sulcos nem os bolbos olfativos. A glândula pituitária e o hipotálamo não apresentavam alterações de tamanho ou configuração nem lesões expansivas. O estudo genético está atualmente em curso. A ecografia reno-pélvica não evidenciou alterações. Iniciou testosterona intramuscular aos 16 anos e 7 meses com aumento progressivo da dose e boa evolução clínica. Seis meses após início da terapêutica surgiu discreto pelo facial, o estágio pubertário progrediu apresentando pênis com 10 cm de comprimento, pilosidade púbica Tanner 4 e volume testicular de 6 ml à esquerda. O testículo direito mantém-se hipoplásico.

Caso 3

Adolescente do sexo feminino referenciada à consulta de endocrinologia pediátrica aos 12 anos por obesidade. Apresentava como antecedentes relevantes um atraso do desenvolvimento psicomotor e uma surdez neurossensorial bilateral com colocação bilateral de próteses auditivas aos 5 anos. As tias paternas tinham história de menarca tardia (aos 15 e 17 anos), mas não havia outros antecedentes familiares relevantes. Na primeira avaliação apresentava uma obesidade com índice de massa corporal de 26,9 kg/m² (SD 3,43 percentil > 99,9), pilosidade púbica Tanner 3, adipomastia e *acantose nigricans* axilar e cervical. Apresentava critérios laboratoriais de insulinoresistência mas sem outras comorbilidades associadas à obesidade. Aos 16 anos de idade foi efetuada investigação por amenorreia primária. Apresentava nessa altura pilosidade púbica Tanner 4, desenvolvimento mamário Tanner 2, estatura de 155 cm (SD: -1,19; percentil 11) para uma estatura alvo de 153,5 cm. O cariótipo, previamente efetuado no contexto do atraso do desenvolvimento psicomotor, era normal (46, XX). A idade óssea aos 16 anos e 3 meses de idade cronológica era de 15 anos. Os níveis de gonadotrofinas e estradiol encontravam-se diminuídos (LH: 0,1 mUI/ml; FSH: 0,1 mUI/ml; estradiol: 17,8 pg/ml) e a função tiroideia e prolactina revelaram-se normais. Na ecografia pélvica era visível um útero de características e dimensões pré-púberes e a ecografia mamária mostrou predomínio adiposo com escassa matriz fibro-glandular. Na RM cerebral era descrita uma fóvea etmoidal hipoplásica, não se identificando os bolbos olfativos (possivelmente hipoplásicos) nem a porção anterior dos sulcos homónimos. Não foram observadas alterações da hipófise ou do hipotálamo. O estudo genético está atualmente em curso. Iniciou reposição hormonal com estrogénios transdérmicos aos 16 anos e 6 meses com aumento crescente da dose de acordo com a resposta pubertária, com evolução favorável. Verificou-se um crescimento progressivo e regular das dimensões uterinas, sobretudo à custa do aumento do corpo uterino que adquiriu forma em pêra e foi invertida a relação corpo/colo uterinos, passando a ser 2:1. Dois anos após, adicionou-se progestagénios e a adolescente teve a primeira hemorragia de privação aos 18 anos e 6 meses de idade. Atualmente apresenta hemorragias de privação regulares, pilosidade púbica Tanner 5 e desenvolvimento mamário Tanner 4.

Discussão

O atraso pubertário pode condicionar perturbações emocionais/psíquicas e de adaptação social que podem ser irreversíveis³. Um

período prolongado de baixos níveis de esteroides sexuais pode ainda comprometer a mineralização óssea, tornando o estudo da densidade óssea um exame a ponderar quando a reposição hormonal se inicia tardiamente^{5,13}. O diagnóstico atempado torna-se assim imperativo. Contudo, o diagnóstico de SK é habitualmente efetuado na adolescência tardia ou idade adulta face à ausência do desenvolvimento pubertário^{5,8,11,13,14,17-19}. O fenótipo de SK pode incluir diversas anomalias além das características típicas do hipogonadismo hipogonadotrófico e anosmia. O seu reconhecimento na lactância ou infância precoce pode levar a um diagnóstico e tratamento mais precoces^{5,8,11,13,14,16,19,20}. Nos indivíduos do sexo masculino, a criptorquidia e o micropênis são achados frequentes no hipogonadismo hipogonadotrófico na lactância/infância precoce e estes achados estavam presentes nos casos 1 e 2^{3,5,8,9,11,13,14,21}. A presença de micropênis foi reportada em 65% dos indivíduos com SK e a criptorquidia em 73% dos casos¹¹, sendo frequentemente bilateral. Estes achados são mais frequentes em doentes com mutação no gene *KAL1* e habitualmente associam-se a hipogonadismos graves²¹. Por outro lado, têm sido descritas diversas malformações associadas à SK. A anomalia renal mais frequente é a agenesia renal, detetada no caso 1. Outras malformações renais incluem rins em ferradura, mal-rotação renal, rim multiquístico e refluxo vesicoureteral¹¹. O gene *KAL1* foi o único associado a malformações renais, encontradas em 30% dos casos com mutação neste gene^{11,13}. Outras malformações incluem anomalias da linha média. Neste grupo, são particularmente frequentes o lábio leporino, presente no caso 2 descrito, e fenda de palato^{5,11,13,14} que ocorrem em 13 a 14% dos doentes e que estão habitualmente associadas a mutações dos genes *FGFR1*, *FGF8* e *CHD7*^{11,13}. Outros achados incluem agenesia dentária, palato em ogiva ou outras formas de fusão anómala da face com assimetria facial, evidente também no caso 2^{5,11,13,15}. A surdez neurossensorial, presente no caso 3, tem uma incidência de 28% nestes doentes e pode ser unilateral ou bilateral. Tem sido descrita em doentes com mutações nos genes *KAL1*, *FGFR1*, *FGF8*, *PROKR2* e *CHD7*^{11,13}. A sincinésia ocorre frequentemente, estando descrita em 80 a 85% dos casos por alguns autores e associada particularmente a mutações no gene *KAL1* embora raramente possa encontrar-se em mutações nos genes *FGFR1*, *PROKR2* e *PROKR2*^{11,13}. Mais raramente, podem associar-se anomalias músculo-esqueléticas (agenesia de um ou mais dedos^{13,21}, hiperlaxidez^{11,13}, metacarpos curtos, pé cavo^{5,13}, braquidactilia^{5,13}, sindactilia¹³, clinodactilia^{11,13}, camptodactilia^{11,13} e pectus excavatum^{5,13}), alterações da oculomotricidade (ptose, nistagmo¹¹ e hipertelorismo^{5,13}), alterações neurológicas (ataxia cerebelar^{9,11}, agenesia corpo caloso^{5,13}, paraplegia espástica¹⁹, atraso mental^{5,7,13,14} e epilepsia^{7,13,21}), malformações cardíacas (comunicação interauricular ou interventricular, arco aórtico direito e transposição dos grandes vasos¹¹) e obesidade mórbida^{5,13,14}.

Nos 3 casos clínicos apresentados o diagnóstico foi efetuado por atraso pubertário na adolescência tardia. No hipogonadismo hipogonadotrófico congénito no sexo masculino, o início da reposição hormonal está recomendado quando a idade cronológica e/ou a idade óssea são superiores a 14 e 12 anos, respetivamente. No sexo feminino, recomenda-se iniciar o tratamento a partir dos 13 anos de idade cronológica ou 12 anos de idade óssea. Face a estas recomendações, nos 3 casos clínicos houve um atraso no início da reposição hormonal em resultado do diagnóstico tardio. Contudo, como pudemos constatar, em todos eles existiam indícios que poderiam ter levado a um diagnóstico mais precoce. Embora todos eles representem achados inespecíficos, quando associados a atraso pubertário, deve ser considerada e investigada a hipótese diagnóstica de SK.

É importante ainda lembrar que embora existam formas graves, em alguns indivíduos é possível existir um desenvolvimento parcial dos caracteres sexuais secundários, com conseqüente atraso no diagnóstico^{5,8,13,14,20,21}. Além disso, e tendo em conta que a maturação adrenal ocorre normalmente, os baixos níveis de

androgénios produzidos pela suprarrenal podem ser suficientes para o aparecimento da pubarca na idade prevista camuflando o atraso pubertário^{5,8,13,19}. No caso 3, a pubarca e o aparecimento de botão mamário foram em parte responsáveis pela investigação ter sido apenas efetuada aos 16 anos em contexto da amenorreia primária. Além disso, a história de menarca tardia em duas tias paternas colocou como viável a hipótese de atraso constitucional do crescimento e maturação. A ocorrência de atraso constitucional do crescimento e maturação é, no entanto, mais frequente em familiares de doentes com SK do que na população em geral e este facto deve ser tomado em consideração^{5,7,14,15}.

O caso 1 tem a particularidade de apresentar uma baixa estatura na primeira avaliação. Este achado não é habitual na SK. Apesar de estar associado habitualmente a um atraso da maturação esquelética, a taxa de crescimento linear é habitualmente normal, exceto pelo facto de não existir o surto de crescimento típico da puberdade^{2,3,5,13}. Contudo, os esteróides sexuais têm um papel fundamental no crescimento nesta faixa etária e verificou-se, com a administração de testosterona intramuscular, uma normalização da antropometria com atingimento da estatura alvo. Assim sendo, parece-nos incontestável a hipótese de que o défice de testosterona era o elemento responsável pela baixa estatura.

A monitorização do volume testicular, do desenvolvimento mamário e dos restantes caracteres sexuais secundários e a ecografia pélvica mostraram uma resposta favorável ao tratamento nos três casos clínicos apresentados.

Os autores consideram fundamental que numa situação de hipogonadismo hipogonadotrófico, para além do exame físico cuidadoso, sejam explorados minuciosamente todos os antecedentes pessoais tendo em conta a panóplia de malformações que podem coexistir na SK e considerando ainda que a anosmia é frequentemente desvalorizada pelos doentes.

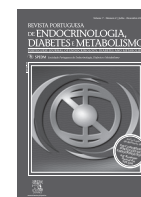
Bibliografia

1. Silva S, Vaz A, Parada M, Dinis I, Mirante A. Atraso pubertário – Casuística de uma unidade de endocrinologia pediátrica. *Rev Port End Diab Metab.* 2008;2:21-4.
2. Fonseca M. Como é que as alterações da puberdade influenciam o crescimento? Em: Fontoura M, Fonseca M. *Como é que se cresce?* 1ª ed. Porto: Pfizer; 2010. p. 49-51.
3. Albanese A, Stanhope R. Investigation of delayed puberty. *Clin Endocrinol.* 1995; 43:105-10.
4. Lopez A, Salcedo M. Trastornos de la pubertad. *Bol Pediatr.* 2006;46:265-72.
5. Pallais JC, Au M, Pitteloud N, Seminara S, Crowley WF. Isolated Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) deficiency overview. Em: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editores. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2007.
6. Semple RK, Topaglu AK. The recent genetics of hypogonadotropic hypogonadism – novel insights and new questions. *Clin Endocrinol.* 2010;72: 427-35.
7. Kulkarni ML, Balaji MD, Kulkarni AM, Sushanth S, Kulkarni BM. Kallmann's syndrome. *Indian J Pediatr.* 2007;74:1113-5.
8. Pralong FP, Crowley WF. Congenital gonadotropin-releasing hormone deficiency (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism). Uptodate 19.2. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/congenital-gonadotropin-releasing-hormone-deficiency-idiopathic-hypogonadotropic-hypogonadism?source=search_result&search=congenital+gonadotropin&selectedTitle=1%7E150
9. Hoffman B, Bradshaw KD. Delayed puberty and amenorrhea. *Semin Reprod Med.* 2003;23:353-62.
10. Santos M. Alterações neurorradiológicas em pacientes com síndrome de Kallmann: estudos por ressonância magnética. *Radiol Bras.* 2009;42:224.
11. Kaplan JD, Bernstein JA, Kwan A, Hudgins L. Clues to an early diagnosis of Kallmann syndrome. *Am J Med Genet.* 2010;A:2796-801.
12. Quinton R, Cheow HK, Tymms DJ, Bouloux PM, Wu FC, Jacobs HS. Kallmann's syndrome: is it always for life? *Clin Endocrinol.* 1999;50:481-5
13. Pallais JC, Au M, Pitteloud N, Seminara S, Crowley WF. Kallmann syndrome. Em: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editores. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2007.
14. Ribeiro RS, Abucham J. Síndrome de Kallmann: uma revisão histórica, clínica e molecular. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52:8-17.
15. Ribeiro RS, Vieira TC, Aucham J. Reversible Kallmann syndrome: report of the first case with a KAL 1 mutation and literature review. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156:285-90.
16. Dodé C, Hardelin JP. Kallmann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2009;817:139-46.
17. Yamagata Y, Maekawa R, Asada H, Tamura I, Taniguchi K, Taketani T, et al. Primary amenorrhea in an 18-year-old Japanese Female with sensorineural hearing loss and anosmia: a new syndrome? *Endocrine J.* 2008;55:545-7.
18. Jana M, Kumar A. Kallmann syndrome in an adolescent boy. *Pediatr Radiol.* 2010; 40:Suppl 1:S164.
19. Brioude F, Bouligand J, Trabado S, Francou B, Salenave S, Kamenicky P et al. Non-syndromic congenital hypogonadotropic hypogonadism: clinical presentation and genotype-phenotype relationships. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:835-51.
20. Dallago CM, Abech DD, Pereira-Lima JF, Leaes CG, Batista RL, Trarbach EB et al. Two cases of Kallmann syndrome associated with empty sella. *Pituitary.* 2008;11: 109-12.
21. Laitinen EM, Vaaralathi K, Tommiska J, Eklund E, Tervaniemi M, Valanne L, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:41-50.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Prática clínica

Copeptina: utilidade na prática clínica

Pedro Rodrigues^{a,b,*}, José Luís Castedo^a, João Tiago Guimarães^{b,c}, Davide Carvalho^{a,b}

^aServiço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

^bFaculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

^cServiço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

INFORMAÇÃO DO ARTIGO

História do artigo:

Recebido a 21 de março de 2012

Aceite a 11 de outubro de 2012

Palavras-chave:

Copeptina

Arginina vasopressina

Diabetes insípida

Doença aguda

RESUMO

A arginina vasopressina é uma hormona fundamental na manutenção do equilíbrio hídrico e do tónus vascular. No entanto, o doseamento laboratorial é difícil e impossibilita o seu uso por rotina na prática clínica. A arginina vasopressina tem origem num peptídeo precursor juntamente com a copeptina, que é produzida numa razão equimolar e é mais estável em circulação e fácil de dosear. A quantidade de copeptina libertada é um marcador da produção de arginina vasopressina. Recentemente, foi demonstrado que o doseamento de copeptina pode ser útil em vários contextos clínicos, como no diagnóstico diferencial de diabetes insípida. Acresce que a copeptina tem sido proposta como um marcador de prognóstico em doentes com doenças agudas.

©2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Copeptin: Usefulness in clinical practice

ABSTRACT

Arginine vasopressin is a key hormone in maintaining fluid balance and vascular tone. Nevertheless, laboratory measurement is difficult and precludes its routine use in clinical practice. Arginine vasopressin derives from a larger precursor peptide along with copeptin, which is released in an equimolar ratio and is more stable in circulation and easy to determine. Copeptin was found to be a surrogate marker for arginine vasopressin release. Recently, copeptin measurement has been shown to be useful in various clinical contexts, such as the differential diagnosis of diabetes insipidus. Also, it has been proposed as a prognostic marker in patients with acute illnesses.

©2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Copeptin

Arginine vasopressin

Diabetes insipidus

Acute illness

Introdução

A arginina vasopressina (AVP), também conhecida por hormona antidiurética (HAD), é sintetizada pelos neurónios magnocelulares do hipotálamo e segregada para a circulação sanguínea pela hipófise posterior. O estado de hiperosmolaridade é o principal estímulo para a secreção de AVP, mas a diminuição de volume sanguíneo também induz a sua produção¹.

Após a sua libertação para a corrente sanguínea, a AVP atua a nível periférico através da ligação a três receptores: V_{1a} , V_{1b} e V_2 . Os receptores V_{1a} são responsáveis pelos efeitos vasoconstritores. Os receptores V_{1b} estão presentes na hipófise anterior e ilhéus pancreáticos, sendo responsáveis pelos seus efeitos endócrinos. A ativação dos receptores V_2 a nível dos ductos coletores renais é responsável pelos efeitos antidiuréticos¹.

Além das ações osmóticas, hemodinâmicas e endócrinas, também têm sido descritos efeitos adicionais da AVP no sistema nervoso central, na regulação da temperatura corporal e na contractilidade muscular cardíaca^{2,3}.

*Autor para correspondência.

Correio electrónico: pmm_rodrigues@hotmail.com (P. Rodrigues).

Fisiopatologia

A patogenia de várias doenças está relacionada com distúrbios primários ou secundários do sistema AVP.

A diabetes insípida (DI) central caracteriza-se pela diminuição ou ausência de secreção de AVP com consequente diminuição da capacidade de concentração renal de urina, causando poliúria e polidipsia. A diminuição ou ausência de secreção de AVP pode resultar de um ou mais defeitos a nível dos receptores osmóticos hipotalâmicos, núcleos supraóptico ou paraventricular ou trato supraopticohipofisário⁴. A DI nefrogénica caracteriza-se pela diminuição da capacidade de concentração de urina devido a resistência dos nefrônios distais à ação da AVP⁵. A síndrome de secreção inapropriada de HAD caracteriza-se pela produção de AVP na ausência de estímulos hemodinâmicos ou osmóticos. O excesso de secreção de AVP pode ter origem na neuro-hipófise ou num local ectópico, como em casos de neoplasia¹.

O envolvimento secundário da AVP na patogenia de outras doenças tem sido descrito para patologias como insuficiência cardíaca crónica, insuficiência hepática crónica e doenças críticas agudas^{6,7}.

Tendo em conta o contributo da AVP na fisiopatologia de várias doenças agudas e crónicas, seria importante o doseamento dos seus níveis plasmáticos para o diagnóstico de distúrbios do sistema de regulação osmótica e para a monitorização do tratamento de doentes com patologia cardiovascular. No entanto, a fiabilidade dos métodos laboratoriais para a determinação das concentrações de AVP não é a ideal⁸⁻¹⁰ (Tabela 1).

Copeptina

Caracterização, processamento e função fisiológica

A AVP tem origem num peptídeo precursor de 164 aminoácidos designado preprovasopressina, que é formada por um peptídeo de sinalização, AVP, neurofina II e copeptina¹¹ (Figura 1). A copeptina foi isolada e descrita pela primeira vez por Holwerda em 1972¹². Trata-se de um peptídeo glicosilado, formado por 39 aminoácidos com um segmento central rico em leucina, que constitui porção C-terminal da preprovasopressina¹¹.

A preprovasopressina é sintetizada nos núcleos magnocelulares do hipotálamo e sujeita a uma cascata de reações enzimáticas

para dar origem a peptídeos bioativos. Após clivagem do peptídeo de sinalização, forma-se a provasopressina, que é armazenada em grânulos neurosecretores e posteriormente clivada em peptídeos durante o transporte axonal dos núcleos hipotalâmicos para a neurohipófise. Este processamento decorre em duas etapas: a primeira clivagem liberta a AVP e a segunda separa a neurofina II da copeptina¹³.

A função fisiológica precisa da copeptina ainda permanece desconhecida. Recentemente, foi sugerido que desempenha um papel importante na correção da conformação estrutural da provasopressina como pré-requisito para uma maturação proteolítica eficiente¹⁴. Pensa-se que a copeptina interatua com o sistema calnexina-calreticulina, que monitoriza o processamento proteico, diminuindo a formação de peptídeos inativos e aumentando a formação de hormonas ativas^{15,16}. Desta forma, a ausência de copeptina e a consequente ineficácia no processamento proteico poderá contribuir para a patogénese da DI central¹⁴.

Doseamento laboratorial

A copeptina é produzida juntamente com a AVP em concentrações equimolares. Tal como a concentração de peptídeo C reflete a secreção de insulina, também a quantidade de copeptina libertada reflete a produção de AVP¹.

A neurofina II apresenta uma estrutura complexa que envolve sete ligações dissulfídicas intramoleculares e tem tendência para se ligar à AVP, não sendo o doseamento alternativo ideal para refletir a secreção de AVP. A copeptina não apresenta essas limitações e o seu doseamento laboratorial tem vantagens em relação ao da AVP (Tabela 2).

A determinação laboratorial da copeptina, recentemente descrita, consiste num doseamento imunoluminométrico tipo sanduíche no qual são utilizados dois anticorpos policlonais dirigidos à sequência de aminoácidos 132-164 na região C-terminal do peptídeo precursor preprovasopressina¹⁷ (Figura 2).

Em 359 indivíduos saudáveis (153 homens e 206 mulheres), a concentração plasmática mediana de copeptina foi de 4,2 pmol/L (variação: 1,0-13,8 pmol/L; intervalo de confiança a 95%: 4,0-4,4 pmol/L).

Tabela 1

Desvantagens do doseamento laboratorial da arginina vasopressina

- Mais de 90% da AVP em circulação encontra-se ligada a plaquetas, resultando na subestimação da quantidade de AVP realmente libertada
- Períodos de armazenamento prolongados de amostras sanguíneas não processadas ou remoção incompleta das plaquetas de amostras plasmáticas podem resultar em resultados falsamente elevados
- Após secreção, a AVP tem uma depuração rápida da circulação, com uma semivida *in vivo* de 24 minutos
- Em plasma isolado, a AVP é instável mesmo quando armazenada a -20 °C
- Por ser de pequenas dimensões, a AVP não pode ser doseada por imunossaios tipo sanduíche mas apenas por imunossaios competitivos que são menos sensíveis e requerem procedimentos pré-analíticos complexos

AVP: arginina vasopressina.
Adaptado de Morgenthaler¹.

Tabela 2

Vantagens do doseamento laboratorial de copeptina

- O doseamento de copeptina requer apenas 50 µL de soro ou plasma, enquanto o doseamento de AVP necessita ≥ 1 mL de plasma
- Não são necessárias etapas de extração ou outros procedimentos pré-analíticos
- Os resultados estão disponíveis em aproximadamente 3 horas, enquanto a maioria dos imunossaios competitivos descritos para a AVP necessita mais de 12 a 24 horas
- O imunossai para a copeptina tem elevada sensibilidade, com um limiar de deteção analítica de 1,7 pmol/
- O coeficiente de variação interlaboratorial é < 20% para todas as concentrações de copeptina
- O imunossai disponível permite detetar a copeptina no plasma ou soro de 97% de indivíduos saudáveis independentemente da osmolaridade, enquanto a AVP habitualmente não é detetável em amostras plasmáticas com osmolaridade baixa
- Ao contrário da AVP, a copeptina é extremamente estável em amostras *ex vivo* de soro ou plasma. Demonstrou-se que a estabilidade *ex vivo* da copeptina no soro ou plasma é de pelo menos 7 dias à temperatura ambiente e 14 dias a 4 °C

AVP: arginina vasopressina.
Adaptado de Morgenthaler¹.

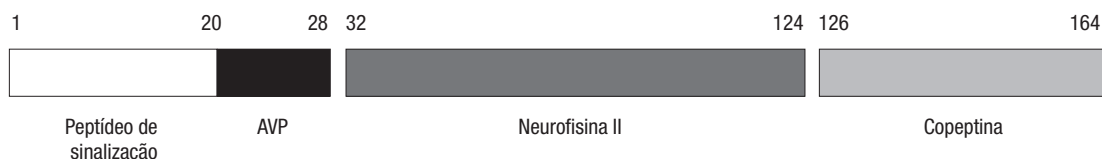


Figura 1. Representação esquemática do peptídeo precursor preprovasopressina. Os números indicam aminoácidos da proteína humana. AVP: arginina vasopressina. Adaptado de Morgenthaler¹.

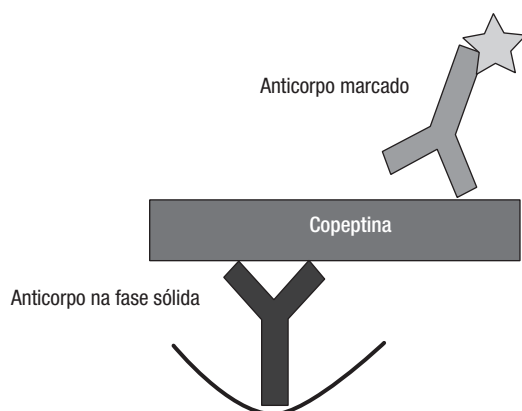


Figura 2. Doseamento da coceptina por imunoensaio tipo sanduíche. Um anticorpo policlonal (na figura anticorpo em baixo) dirigido à sequência de aminoácidos 132-147 da preprovasopressina está ligado à fase sólida; um segundo anticorpo policlonal (na figura anticorpo em cima) dirigido à sequência de aminoácidos 149-164 da preprovasopressina é marcado (estrela) para ser detetado por quimioluminescência. Adaptado de Morgenthaler¹.

Dos indivíduos avaliados, 2,5% apresentaram valores de coceptina abaixo do limiar de detecção analítica de 1,7 pmol/L. Ao contrário de outros biomarcadores, não se verificaram diferenças significativas nas concentrações plasmáticas de coceptina em diferentes grupos etários. Embora tenha sido descrita uma diferença significativa na concentração mediana de coceptina entre homens e mulheres (5,2 vs 3,7 pmol/L, $p < 0,0001$), a variação foi comparável nos dois subgrupos¹⁷.

Tal como a AVP, os níveis de coceptina em indivíduos saudáveis são regulados num determinado intervalo mas podem variar de acordo com determinados estados fisiológicos. Em jejum e após exercício físico a concentração de coceptina aumenta para valores normais altos e após sobrecarga oral de água diminui rapidamente para valores normais baixos¹⁷.

Copeptina na prática clínica

A AVP desempenha um papel fisiológico importante nos sistemas de regulação osmótica e cardiovascular. No entanto, o seu doseamento tem sido reservado para contextos endócrinos específicos e não tem sido implementado na prática clínica do dia a dia. A coceptina pode ser considerada um bom marcador de libertação de AVP: os dois peptídeos apresentam uma boa correlação, são libertados estequiometricamente e o doseamento laboratorial de coceptina não apresenta as limitações técnicas assinaladas para a AVP. A utilidade prática da coceptina tem sido demonstrada em vários contextos clínicos.

Síndrome polidipsia-poliúria

A síndrome polidipsia-poliúria compreende três entidades principais: DI central, DI nefrogénica e polidipsia primária. Em termos conceptuais, o diagnóstico diferencial deveria ser facilmente exequível através do teste de restrição hídrica padrão, incluindo a determinação da osmolaridade urinária após um período de desidratação seguido da administração de desmopressina (também designado por «teste indireto»). No entanto, a interpretação dos resultados na prática pode ser difícil, dado que a presença de diurese crónica pode causar alterações do gradiente de concentração medular renal e consequente diminuição da expressão dos canais aquaporina-2 no túbulo proximal e ducto coletor¹⁸.

Doentes com formas leves de DI central representam um desafio diagnóstico particular, porque a maioria mantém uma capacidade considerável de produzir HAD perante desidratação grave. Da

mesma forma, doentes com DI nefrogénica adquirida podem apresentar uma resistência apenas parcial à ação da HAD, resultando numa variação significativa na capacidade de concentrar urina.

Pelos motivos enunciados, foi inicialmente recomendada a determinação da HAD plasmática antes e após o teste de restrição hídrica para permitir uma classificação mais fidedigna em relação à obtida apenas com a osmolaridade urinária¹⁹. No entanto, até à data, o doseamento laboratorial de HAD não se afirmou como teste diagnóstico de referência, devido principalmente a limitações metodológicas.

Recentemente, a utilidade da coceptina no diagnóstico diferencial de doentes com síndrome polidipsia-poliúria foi avaliada e comparada com o teste de restrição hídrica clássico²⁰. Cinquenta doentes com síndrome polidipsia-poliúria realizaram o teste de restrição hídrica com determinação dos valores plasmáticos de HAD e coceptina. O diagnóstico de referência foi baseado na informação clínica e na resposta ao tratamento. O teste de restrição hídrica indireto permitiu um diagnóstico correto em 70% dos doentes. O teste direto diagnosticou corretamente 46% dos casos com o doseamento de HAD e 72% dos casos com o doseamento de coceptina. Um único doseamento basal de coceptina permitiu a identificação de doentes com DI nefrogénica (valores superiores a 20 pmol/L) e com DI central completa (valores inferiores a 2,6 pmol/L). O diagnóstico diferencial entre polidipsia primária e DI central parcial foi menos linear. Nesse contexto, apesar de ter havido melhores resultados com um único doseamento de coceptina no final do teste em comparação com a osmolaridade urinária, o indicador com melhor precisão diagnóstica foi a razão Δ coceptina_[08h-16h] / concentração sérica de sódio_[16h] (sensibilidade de 86% e especificidade de 100%). Estes dados apontam o doseamento de coceptina como uma ferramenta promissora em doentes com síndrome polidipsia-poliúria, melhorando significativamente a precisão diagnóstica do teste de restrição hídrica direto.

Distúrbios eletrolíticos

As alterações do equilíbrio do sódio são comuns em pacientes hospitalizados estando relacionadas principalmente com alterações da homeostase da água. A hiponatremia é o distúrbio hidroelectrolítico mais frequente, apresentando uma prevalência de 15 a 30%. A hipernatremia é menos frequente, ocorrendo em cerca de 1 a 3% dos casos²¹. Ambos os distúrbios estão associados a morbilidade e mortalidade substanciais^{22,23}.

A determinação da causa da hiponatremia baseada em sinais clínicos e avaliação laboratorial de rotina tem uma sensibilidade e especificidade inferior a 50%. Estima-se que o diagnóstico etiológico correto com base nos algoritmos de rotina seja feito apenas em 10% dos doentes, com a consequente possibilidade de consequências clínicas significativas nos casos de tratamento inadequado^{24,25}.

A HAD é a hormona mais importante envolvida na regulação do volume e equilíbrio osmótico. A determinação da concentração plasmática da coceptina tem sido sugerida para o diagnóstico diferencial de hiponatremia, de forma a tornar a abordagem diagnóstica menos complexa e a implementar atempadamente a estratégia terapêutica mais adequada.

Num estudo recentemente publicado foi avaliada a utilidade da coceptina no diagnóstico diferencial de distúrbios do equilíbrio do sódio em doentes internados com infeções do trato respiratório inferior, pneumonias adquiridas na comunidade e acidentes vasculares cerebrais agudos²⁶. Os autores concluíram que nesta população os níveis de coceptina foram semelhantes para as várias etiologias de alterações leves do balanço de sódio e que a sua determinação acrescentou escassa informação ao algoritmo diagnóstico tradicional. O estímulo não osmótico associado ao stress da doença aguda foi apontado como o principal fator de confusão ao sobrepor-se ao estímulo osmótico.

No entanto, outro estudo recente demonstrou a utilidade da coceptina no diagnóstico diferencial de doentes com hiponatremia hiposmolar isolada²⁷. Numa amostra de 106 doentes com hiponatremia, os autores concluíram que a combinação de um valor de coceptina inferior a 3 pmol/L com uma osmolaridade urinária inferior a 200 mOsm/Kg permitiu o diagnóstico correto de polidipsia primária em 100% de casos suspeitos. No entanto, apresentou utilidade limitada no diagnóstico diferencial entre a síndrome de secreção inapropriada de HAD e estados de depleção de sódio. Nesse contexto, a razão coceptina / sódio urinário foi um índice mais útil, inclusivamente superior aos critérios de referência. Uma razão coceptina / sódio urinário inferior a 30 pmol/mmol foi superior na identificação correta da síndrome de secreção inapropriada de HAD em comparação com os parâmetros padrão (sódio urinário, valor sérico de uratos e excreção fraccional de sódio).

Doenças agudas

A AVP é uma das principais hormonas envolvidas na fisiopatologia da doença aguda. A determinação da coceptina tem sido proposta como marcador prognóstico de doenças agudas, como sépsis, infeções respiratórias, doença cardíaca e doença vascular cerebral²⁸.

Num estudo efetuado com 101 doentes internados numa unidade de cuidados intensivos, os valores de coceptina aumentaram significativamente de acordo com a gravidade da sépsis²⁹. A concentração mediana de coceptina foi de 4,1 pmol/L em controlos saudáveis mas significativamente superior em doentes com sépsis (50,0 pmol/L), sépsis grave (73,6 pmol/L) e choque séptico (171,5 pmol/L). O doseamento de coceptina parece ter valor prognóstico, dado que, no momento da admissão, a sua concentração mediana foi significativamente superior no grupo de não sobreviventes (171,5 pmol/L) em comparação com o grupo de sobreviventes (86,8 pmol/L). Comparativamente com o sistema de pontuação APACHE II, o sistema de classificação clínica de referência em doentes em estado crítico, o doseamento de coceptina forneceu informação prognóstica semelhante.

Os níveis circulantes de coceptina estão correlacionados com a gravidade clínica de infeções respiratórias, sobretudo em doentes com pneumonia. Num estudo efetuado com 545 doentes internados por infeções do trato respiratório inferior, a concentração mediana de coceptina foi significativamente superior em comparação com controlos (25,3 pmol/L vs 5,0 pmol/L, $p < 0,001$)³⁰. Foram observados valores mais elevados em doentes com pneumonia adquirida na comunidade (30,5 pmol/L) e aumento dos níveis de coceptina de acordo com a gravidade da pneumonia. À admissão, a concentração mediana de coceptina foi superior nos doentes não sobreviventes do que nos sobreviventes (70,0 pmol/L vs 24,3 pmol/L, $p < 0,001$). Os resultados de outro estudo sugeriram o doseamento de coceptina como bom marcador de prognóstico a curto e a longo prazo em doentes internados por exacerbações agudas de doença pulmonar obstrutiva crónica³¹.

Níveis elevados de AVP têm sido associados a pior prognóstico em doentes com insuficiência cardíaca crónica. Em dois estudos recentes, 268 e 137 doentes com insuficiência cardíaca crónica e concentrações elevadas de coceptina apresentaram pior prognóstico do que doentes com concentrações baixas^{32,33}. Além disso, a combinação do doseamento de coceptina com o de peptídeo natriurético auricular melhorou a informação prognóstica. O doseamento de coceptina em 980 doentes após enfarte agudo do miocárdio mostrou ser um fator predictor independente de mortalidade ou insuficiência cardíaca³⁴.

Tem sido descrito aumento dos níveis de AVP em doentes com doença vascular cerebral aguda. Num estudo efetuado com 362 doentes internados por acidente vascular cerebral isquémico, a utilidade do doseamento de coceptina foi superior à de outros parâmetros laboratoriais (glicemia, proteína C reativa ou contagem

de leucócitos) ou clínicos (pressão arterial, temperatura). Além disso, melhorou a informação prognóstica do sistema de pontuação clínica NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*)³⁵.

Diabetes mellitus e resistência à insulina

Nos últimos anos, tem sido sugerido um papel do sistema AVP na homeostase da glicose, resistência à insulina e desenvolvimento de diabetes mellitus. A AVP parece modelar a glicogenólise hepática através dos receptores V_{1a} e a secreção de insulina e glucagon através dos receptores V_{1b} ³⁶. Doentes diabéticos com mau controlo metabólico apresentam níveis plasmáticos elevados de AVP e a infusão de AVP em indivíduos saudáveis causa aumento dos níveis de glicose². A resistência à ação da AVP a nível dos receptores V_{1a} hepáticos parece causar aumento dos níveis de AVP que, por sua vez, estimula os receptores V_{1b} e contribui para a resistência à insulina e desenvolvimento de diabetes mellitus. Num estudo prospetivo com 4742 doentes, verificou-se que níveis elevados de coceptina predizem um risco aumentado de diabetes mellitus independentemente de outros fatores de risco, nomeadamente glicose plasmática em jejum e insulina em jejum³⁷. Noutro estudo, foi avaliada a utilidade da coceptina como marcador de resistência à insulina e síndrome metabólica³⁸, tendo-se verificado correlações estatisticamente significativas entre os níveis plasmáticos de coceptina e índice de massa corporal, glicose plasmática em jejum, insulina em jejum, índices de resistência à insulina, triglicérides e colesterol HDL (*high density lipoprotein*).

Conclusões

Os mecanismos patogénicos de várias doenças envolvem distúrbios primários ou secundários do sistema AVP. No entanto, a determinação dos níveis de AVP na prática clínica apresenta limitações metodológicas consideráveis. O doseamento laboratorial de coceptina permite de forma fiável avaliar a concentração plasmática de AVP e tem-se mostrado útil em vários contextos clínicos, quer no diagnóstico diferencial de distúrbios do equilíbrio osmótico e eletrolítico, quer como marcador prognóstico de várias doenças agudas e crónicas.

Bibliografia

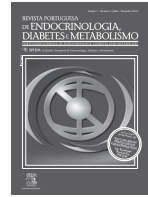
- Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dünser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;19:43-9.
- Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science review: vasopressin and the cardiovascular system part 1 – receptor physiology. *Crit Care.* 2003;7:427-34.
- Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science review: vasopressin and the cardiovascular system part 2 – clinical physiology. *Crit Care.* 2004;8:15-23.
- Maghnie M. Diabetes insipidus. *Horm Res.* 2003;59:42-54.
- Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP, Henson G, Garg AX, Clark WF. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:626-37.
- Griebel G, Stemmelin J, Gal CS, Soubrie P. Non-peptide vasopressin V1b receptor antagonists as potential drugs for the treatment of stress-related disorders. *Curr Pharm Des.* 2005;11:1549-59.
- Griebel G, Simiand J, Stemmelin J, Gal CS, Steinberg R. The vasopressin V1b receptor as a therapeutic target in stress-related disorders. *Curr Drug Targets CNS Neurol.* 2003; 2:191-200.
- Preibisz JJ, Sealey JE, Laragh JH, Cody RJ, Weksler BB. Plasma and platelet vasopressin in essential hypertension and congestive heart failure. *Hypertension.* 1983;5:129-38.
- Kluge M, Riedl S, Erhart-Hofmann, Hartmann J, Waldhauser F. Improved extraction procedure and RIA for determination of arginine8-vasopressin in plasma: role of premeasurement sample treatment and reference values in children. *Clin Chem.* 1999;45:98-103.
- Robertson GL, Mahr EA, Athar S, Sinha T. Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J Clin Invest.* 1973;52:2340-52.

11. Land H, Schütz G, Schmale H, Richter D. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. *Nature*. 1982; 295: 299-303.
12. Holwerda DA. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization. *Eur J Biochem*. 1972;28:334-9.
13. Archer R, Chauvet J, Rouille Y. Dynamic processing of neuropeptides: sequential conformation shaping of neurohypophysial preprohormones during intraneural secretory transport. *J Mol Neurosci*. 2002;18:223-8.
14. Barat C, Simpson L, Breslow E. Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. *Biochemistry*. 2004;43:8191-203.
15. Parodi AJ. Protein glycosylation and its role in protein folding. *Rev Biochem*. 2000; 69:69-93.
16. Schrag JD, Procopio DO, Cygler M, Thomas Dy, Bergeron JJ. Lectin control of protein folding and sorting in the secretory pathway. *Trends Biochem Sci*. 2003;28:49-57.
17. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bermann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem*. 2006;52:112-9.
18. Li C, Wang W, Kwon TH, Isikay L, Wen JC, Djurhuus JC, et al. Downregulation of AQP1, -2, and -3 after ureteral obstruction is associated with a long-term urine-concentrating defect. *Am J Renal Physiol*. 2001;281:163-71.
19. Zerbe RL, Robertson GL. A comparison of plasma vasopressin measurement with a standard indirect test in the differential diagnosis of polyuria. *N Engl J Med*. 1981;305:1539-46.
20. Fenske W, Quinkler M, Lorenz D, Kopf K, Haagen U, Papassotiriou J, et al. Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria syndrome – revisiting the direct and indirect water deprivation tests. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1506-15.
21. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med*. 2006;119:30-5.
22. Reynolds RM, Seckl JR. Hyponatraemia for the clinical endocrinologist. *Clin Endocrinol*. 2005;63:366-74.
23. Borra SI, Beredo R, Kleinfeld M. Hyponatremia in the aging: causes, manifestations and outcome. *J Natl Med Assoc*. 1995;87:220-4.
24. Hoorn EJ, Halperin ML, Zietse R. Diagnostic approach to a patient with hyponatremia: traditional versus physiology-based opinions. *Qjm*. 2005;98:529-40.
25. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med*. 2007;120: S1-S21.
26. Nigro N, Müller B, Morgenthaler NG, Fluri F, Schütz P, Neidert S, et al. The use of copeptin, the stable peptide of the vasopressin precursor, in the differential diagnosis of sodium imbalance in patients with acute diseases. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:1-11.
27. Fenske W, Störk S, Blechschmidt A, Maier SG, Morgenthaler NG, Allolio B. Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:123-9.
28. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly*. 2010;140:1-6.
29. Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, Bergmann A, Redl H, Christ-Crain M. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock*. 2007;28:219-26.
30. Müller B, Morgenthaler NG, Stolz D, Schuetz P, Müller C, Bingisser R, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:145-52.
31. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, Miedinger D, Bingisser R, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2007;131:1058-67.
32. Stoiser B, Mortl D, Hulsmann M, Berger R, Struck J, Morgenthaler NG, et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest*. 2006;36:771-8.
33. Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, Poelz W, Pacher R, Morgenthaler NG, et al. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *J Card Fail*. 2007;13:42-9.
34. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction (LAMP) study. *Circulation*. 2007;115:2103-10.
35. Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, Schuetz P, Zweifel C, Müller K, et al. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2009;66:799-808.
36. Abu-Basha EA, Yibchok-Anun S, Hsu WH. Glucose dependency of arginine vasopressin-induced insulin and glucagon release from the perfused rat pancreas. *Metabolism*. 2002;51:1184-90.
37. Enhörning S, Wang TJ, Nilsson P, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, et al. Plasma copeptin and the risk of diabetes mellitus. *Circulation*. 2010;121:2102-8.
38. Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, Bergmann A, Struck J, Mosley TH, et al. Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:2558-64.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Revisão

Doença de von Hippel-Lindau: da etiopatogenia ao tratamento

Sofia Gouveia^a, Cristina Ribeiro^a, Sandra Paiva^a, Manuela Carvalheiro^{a,b}

^aServiço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospitais da Universidade de Coimbra, entidade pública empresarial, Coimbra, Portugal

^bFaculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO DO ARTIGO

História do artigo:

Recebido a 2 de dezembro de 2011

Aceite a 30 de maio de 2012

Palavras-chave:

Doença de von Hippel-Lindau
Hemangioblastoma do sistema nervoso central
Hemangioblastoma da retina
Carcinoma de células renais
Feocromocitoma
Tumor endócrino do pâncreas

Keywords:

Von Hippel-Lindau disease
Central nervous system hemangioblastoma
Retinal hemangioblastoma
Renal cell carcinoma
Pheochromocytoma
Pancreatic endocrine tumour

RESUMO

A doença de von Hippel-Lindau (DVHL) é uma síndrome caracterizada pela presença de quistos e neoplasias múltiplas, transmissível de forma autossômica dominante. A mutação está localizada ao gene VHL, um gene supressor tumoral. A forma de apresentação clínica é muito heterogénea. A hipótese de DVHL deve ser colocada se um indivíduo com antecedentes familiares de DVHL apresentar uma lesão característica da doença (hemangioblastoma do SNC ou da retina, carcinoma de células renais, feocromocitoma, quistos ou tumor endócrino pancreáticos, cistadenoma do epidídimo ou tumor do saco endolinfático) ou em alternativa, e na ausência de história familiar de DVHL, perante dois hemangioblastomas do SNC e/ou retina ou um hemangioblastoma do SNC ou da retina associado a carcinoma de células renais, feocromocitoma, quistos ou tumor endócrino pancreáticos ou cistadenoma do epidídimo. A morbimortalidade está associada primordialmente às lesões neurológicas condicionadas pelos hemangioblastomas do SNC e à metastização do carcinoma de células renais. É recomendável que se adote um protocolo de seguimento personalizado ao indivíduo com o diagnóstico de DVHL, com o objetivo de detetar e tratar adequadamente as manifestações da doença, melhorando o prognóstico do doente.

©2011 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Von Hippel-Lindau disease: From pathogenesis to treatment

ABSTRACT

Von Hippel-Lindau disease (VHLD) is an autosomal dominant syndrome characterised by the presence of multiple cysts and tumours. The mutation involves VHL gene, a tumour suppressor gene. The clinical presentation may be quite variable. VHLD should be suspected when a patient with family history of VHLD presents a typical lesion, such as central nervous system or retinal hemangioblastoma, renal cell carcinoma, pheochromocytoma, pancreatic cysts or endocrine tumour, epididymal cystadenoma or endolymphatic sac tumour. Alternatively, to establish the diagnosis in a patient without familiar background for the referred disease, two or more hemangioblastomas of central nervous system and/or retina or a single hemangioblastoma of central nervous system or retina associated with another lesion, namely renal cell carcinoma, pheochromocytoma, pancreatic cysts or endocrine tumour or epididymal cystadenoma are required. Morbidity and mortality are mainly related to neurological damage determined by central nervous system hemangioblastomas and also to renal cell carcinoma metastasis. It is advisable to create a follow-up protocol and to adjust it to each single patient, aiming at an early detection and an adequate treatment of clinical manifestations, towards an improved prognosis.

©2011 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondência.

Correio electrónico: sofiamgouveia@gmail.com (S. Gouveia).

Introdução

A doença de von Hippel-Lindau (DVHL) é uma síndrome de neoplasias hereditárias múltiplas. Afeta 1 em cada 30 000 a 50 000 indivíduos, sem predomínio por nenhum grupo étnico ou sexo¹⁻³.

Estes doentes apresentam predisposição para o desenvolvimento de quistos e de neoplasias benignas e malignas hipervascularesizadas síncronas ou metácrônicas, incluindo-se nas manifestações clínicas mais comuns os hemangioblastomas do sistema nervoso central (SNC) e da retina, quistos e carcinomas de células renais (CCR), feocromocitomas, quistos e tumores endócrinos do pâncreas (TEP), tumores do saco endolinfático, cistadenomas do epidídimo ou do ligamento largo do útero¹⁻⁹.

As manifestações iniciais desta síndrome surgem geralmente entre os 18 e os 30 anos de idade, mas o início e a forma de apresentação da DVHL são muito variáveis; verifica-se pleiotropismo mesmo entre os elementos da mesma família, que partilham uma mutação específica².

A DVHL é a principal causa de CCR e feocromocitomas hereditários^{5,9,10}.

Etiopatogenia

A DVHL é uma doença monogénica que apresenta um padrão de transmissão autossómico dominante, com uma penetrância superior a 90% aos 65 anos de idade^{1,2,4,11,12}.

O gene VHL é um antioncogene ou gene supressor tumoral cuja função é inibir a proliferação e diferenciação celular. Todas as células somáticas do indivíduo com DVHL apresentam uma mutação de origem germinal (heterozigotia constitucional). Em 20% dos casos esta mutação ocorre «de novo», ou seja, a mutação germinal esporádica está ausente nas células somáticas dos progenitores. Pode ainda tratar-se de um caso de mosaicismo, cujo grau determinará a proporção de tecidos afetados e a gravidade da apresentação clínica. Posteriormente verifica-se a inativação do segundo alelo do gene VHL, com consequente perda da heterozigotia em algumas células que originarão tumores (mutação somática). O gene VHL enquadra-se portanto na teoria de dois eventos genéticos de Knudson, comportando-se de forma recessiva a nível celular. No estudo de um indivíduo com DVHL os linfócitos do sangue colhido para estudo genético serão heterozigotos (excetuando os casos de mosaicismo em que algumas células podem apresentar dois genes VHL normais) e as células tumorais das peças operatórias manifestam perda de heterozigotia relativamente ao gene VHL^{2,5,6,11,13,14}.

Desta forma, e atendendo à necessidade de um único evento para que a suscetibilidade neoplásica se concretize, os portadores de mutações germinais de genes associados a síndromes de tumores hereditários apresentam múltiplos tumores primários bilaterais e multifocais numa fase mais precoce da sua vida¹.

Por oposição, os doentes que apresentam um tumor esporádico associado ao gene VHL sofreram duas inativações somáticas, visto que todas as células apresentam originalmente dois alelos do gene VHL normais. Para que se verifiquem os dois eventos na mesma célula é necessário um período de tempo mais prolongado, pelo que os tumores são geralmente únicos e ocorrem em idades mais avançadas. Relativamente aos tumores que podem fazer parte da apresentação clínica da DVHL, constatou-se que cerca de 75 a 80% dos CCR esporádicos e 40 a 50% dos hemangioblastomas esporádicos apresentam inativação somática (por mutação ou hipermetilação) dos dois alelos do gene VHL. Em alguns estudos a exposição ao tricloroetileno prévia ao aparecimento de CCR parece promover transições da base citosina para timina (e de guanina para adenina na cadeia oposta), preferencialmente a nível do nucleótido 454 do

gene VHL. Contudo, a associação entre o tricloroetileno e estas mutações ainda não é consensual^{2,4,6}.

O gene VHL está localizado ao braço curto do cromossoma 3 (3p25-26). A região codificadora é constituída por três exões (exão 1:codão 1-113; exão 2:codão 114-154 exão 3:codão 155-213), num total de 639 nucleótidos. Pode ser transcrito alternativamente a partir de dois codões de iniciação (codão 1 e 54), codificando uma proteína completa de 30 KDa com 213 aminoácidos (pVHL30) e outra de 19 KDa com 160 aminoácidos (pVHL19). As duas proteínas VHL (pVHL19 e pVHL30) comportam-se de forma similar do ponto de vista funcional. No entanto, o *splicing* alternativo do mRNA transcrito, com eliminação do exão 2 origina a isoforma II de mRNA, que não codifica uma proteína funcional^{1,2,4,5-7}.

O domínio α da pVHL liga-se à elongina C, que por sua vez interage com a elongina B e a culina 2, formando um complexo tetramérico (VCBC) que se associa à proteína Rbx-1. A função deste complexo é destruir determinadas proteínas, nomeadamente as que regulam a transcrição nuclear de fatores de crescimento (fatores de transcrição induzíveis pela hipóxia 1 e 2) e a que induz a hiperprodução de JunB, responsável pela inibição da apoptose das células da crista neural (proteína cinase C atípica). A pVHL parece também contribuir para a estabilidade do mRNA, regulação do ciclo celular, apoptose, diferenciação celular, formação de colagénio IV e da fibronectina que constitui a matriz extracelular^{1,2,4-7}.

As subunidades α dos fatores de transcrição induzíveis pela hipóxia (FTIH 1 e 2), em situação de normóxia ligam-se ao complexo que inclui a pVHL e são ubiquitinadas, sendo posteriormente destruídas a nível do proteossoma. Para que o domínio β da pVHL se ligue à subunidade α dos FTIH é necessário que os dois resíduos de prolina desta estejam hidroxilados, o que requer oxigénio, 2-oxoglutarato, ferro e prolil-hidroxilases^{2,4,7,11,15}.

Verifica-se que em situações de hipóxia ou pVHL anómala (como se verifica na DVHL), a subunidade α do FTIH não é degradada, atravessa a membrana nuclear e liga-se à subunidade β do respetivo FTIH. Forma-se então um complexo que promove a ativação e transcrição de genes relacionados com a angiogénese, mitose, crescimento e metabolismo, como sejam o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF- β), o fator transformador de crescimento (TGF- α e β), o recetor de quimiocinas CXCR4 (CXCR4), a eritropoietina (EPO) e o transportador da glicose GLUT-1. Ao estimularem a angiogénese, o VEGF e o PDGF- β promovem o aparecimento de tumores altamente vascularizados. Por outro lado, o VEGF promove um aumento da permeabilidade vascular tumoral, condicionando a formação de edema peritumoral e quistos característicos desta patologia. O TGF- α promove a mitose de células renais tumorais e o CXCR4 é o recetor de quimiocinas implicado na metastização do CCR^{1,2,4,6,7,11}.

A pVHL está também implicada noutros processos de tumorigénese FTIH-independentes, o que justifica a disparidade da frequência de feocromocitomas entre o tipo 1 e o tipo 2 da DVHL. De facto, os feocromocitomas não parecem ser condicionados diretamente pelos FTIH, visto que geralmente estas neoplasias estão ausentes na DVHL tipo 1 (associada a pVHL mutante incapaz de degradar FTIH e de bloquear transcrição de fatores de crescimento) e presentes na tipo 2C (pVHL mutante capaz de degradar FTIH)^{5,15}.

No decorrer de um processo de embriogénese normal, o esgotamento do fator de crescimento neuronal leva a que as células precursoras neuronais simpáticas sofram apoptose mediada pela via cJun/Egln3 (egg laying defective nine family)⁵.

A proteína Jun B, cuja expressão é inibida pela pVHL normal, neutraliza a cJun. Perante pVHL mutantes (incluindo a DVHL tipo 1 de baixo risco para feocromocitoma), a proteína cinase C atípica acumula-se e os níveis de Jun B mantêm-se persistentemente elevados, inibindo a apoptose das células embrionárias da crista neural (mediada pela cJun). As mutações somáticas da pVHL não se

associam a feocromocitomas esporádicos (por oposição à associação com o CCR e hemangioblastoma) visto que as células embrionárias do sistema nervoso simpático já sofreram apoptose^{5,7}.

A pVHL mutante associada à DVHL tipo 1 aumenta a expressão de EglN3 (e por conseguinte promove a apoptose de células neuronais e reduz o risco de feocromocitoma), por oposição às mutações da DVHL tipo 2 que reduzem a expressão desta proteína, perpetuando as células embrionárias. O risco de feocromocitoma parece portanto depender primordialmente do grau de expressão da EglN3^{5,15}.

Correlação genótipo-fenótipo

A DVHL apresenta considerável variabilidade fenotípica. Mutações que afetam o mesmo codão podem condicionar fenótipos distintos, o que parece implicar a influência de outros fatores, nomeadamente o tipo de aminoácido substituído, presença de genes modificadores ou fatores ambientais⁶.

A DVHL pode ser clinicamente classificada como tipo 1 ou tipo 2, consoante a ausência ou presença de feocromocitoma. A tipo 2 é a menos frequente, correspondendo a 7 a 20% dos casos de DVHL^{2,6,7,15,17}.

A maioria das mutações responsáveis pelo tipo 1 da DVHL (baixo risco para o desenvolvimento de feocromocitoma) é *nonsense* (mutação sem sentido), deleção ou *frameshift* (mutação de matriz de leitura), codificando uma proteína truncada. Numa minoria de casos de DVHL tipo 1 a mutação é *missense* mas a modificação do resíduo hidrofóbico afetado, pertencente ao cerne proteico, é suficiente para causar a disrupção da estrutura da proteína pVHL e perda de função. Na DVHL tipo 2, associada a elevado risco de manifestar feocromocitoma, a maioria das mutações são *missense* (de sentido erróneo), com substituição de um aminoácido da superfície da pVHL, originando uma proteína parcialmente funcional de tamanho normal^{1,2,4,5,15,18}.

O tipo 2 da DVHL pode subdividir-se em três categorias².

O tipo 2A caracteriza-se por alto risco para feocromocitoma e baixo risco para CCR e tumor endócrino do pâncreas. Pode associar-se a uma mutação localizada ao codão 98 (Tyr98His; mutação *Black-Forest* descrita em famílias do sudoeste da Alemanha) que afeta o domínio β da pVHL, impossibilitando a ligação ao FTIH mas sem interferir com o domínio α e a sua interação com a elongina C. A substituição num determinado codão de um aminoácido pela histidina associa-se a baixo risco de CCR e ao tipo 2A da DVHL, como também é o caso da mutação Tyr112His^{2,5,6,15,17}.

O tipo 2B associado a elevado risco de desenvolvimento de feocromocitoma, CCR e tumores endócrinos do pâncreas, parece correlacionar-se com mutações cujo efeito seja a inibição da ligação entre a pVHL e a elongina C, nomeadamente a nível do codão 167 (Arg167Trp;Arg167Gln)^{2,6,17}.

No tipo 2C, designado por feocromocitoma familiar isolado, a mutação mais comum ocorre a nível do codão 188 (Leu188Val) e codifica uma pVHL capaz de induzir a degradação do FTIH mas associada a um defeito da matriz extracelular. As mutações Ser68Trp e Val84Leu também se associam a DVHL 2C^{2,6,10}.

A policitemia congénita é uma doença hereditária autossómica recessiva endémica (da ilha de Ischia- Itália e da República da Chuvashia- Rússia) cuja mutação mais comum ocorre a nível do codão 200 de ambos os alelos do gene VHL (mutação *missense* Arg200Trp). Caracteriza-se por policitemia atribuível à elevação dos níveis de EPO, aumento da concentração de VEGF, hemangiomas vertebrais, varizes, A.V.C. e trombose periférica. Não se associa a aumento de risco para a patologia tumoral normalmente integrada na DVHL, nomeadamente hemangioblastomas do SNC, CCR e feocromocitoma^{4,6}.

O tipo e a localização da mutação podem conferir diferentes riscos para os tumores normalmente associados à DVHL. O risco de feocromocitoma é muito superior em doentes com mutações

missense comparativamente com mutações *nonsense*, *frameshift* ou deleções. Indivíduos com mutações *missense* localizadas ao codão 167 (Arg167Trp e Arg167Gln) apresentam alto risco para o desenvolvimento de feocromocitoma, da ordem dos 53 e 82% aos 20 e 50 anos de idade, respetivamente (vs 20 e 25% em mutações *missense* não localizadas ao codão167). O tipo de mutação não parece influenciar a gravidade da doença ou a taxa de mortalidade¹⁹.

Entidades clínicas

Hemangioblastoma do sistema nervoso central

Estes tumores, frequentemente bilaterais, ocorrem em 60 a 80% dos doentes, sendo a idade média de manifestação por volta dos 39 anos. Constituem a manifestação inicial em 40% dos casos. As localizações mais comuns são o cerebelo, espinhal medula e tronco cerebral. Raramente podem ocorrer a nível supratentorial, intrasselar, do nervo ótico ou das raízes nervosas lombossagradas. São geralmente tumores múltiplos hipervascularizados, com inerente risco hemorrágico. Requerendo por vezes sucessivas cirurgias (com complicações pós-operatórias importantes, nomeadamente paraplegia e distúrbios sensoriais) ou, por oposição, revelando-se inoperáveis, contribuem significativamente para a morbi-mortalidade inerente à DVHL^{1-4,6,7,11,14}.

A apresentação clínica varia em função da localização do tumor e das complicações eventualmente associadas ao efeito de massa condicionado pelo tumor *per se* e pelo quisto peritumoral associado. Os doentes podem manifestar cefaleias, tonturas, vertigens, ataxia, dismetria, nistagmo, ptose, vômitos, disfagia, HTA paroxística, parestesias, hipo ou hipertonia, paraplegia, dor ou hiperestesia. Em 20% dos hemangioblastomas cerebelosos ocorre associadamente policitemia secundária à produção de EPO pelo tumor^{1,2,3,7,11,14,20}.

O diagnóstico é estabelecido com recurso a ressonância magnética (RM) do neuroeixo (crânio-encefálica e medular). O quisto peritumoral observável (presente em 90% dos hemangioblastomas espinhais sintomáticos, 70% dos hemangioblastomas cerebelosos e do tronco cerebral sintomáticos e 5 a 10% dos hemangioblastomas assintomáticos) ocupa um volume considerável (cerca de 4 a 12 vezes o volume do hemangioblastoma do cerebelo ou do tronco cerebral associado, respetivamente)^{7,11}.

O tratamento cirúrgico está indicado em lesões sintomáticas. A cirurgia de excisão de hemangioblastoma sintomático pode ser precedida de embolização arterial pré-operatória para evitar a hemorragia previsivelmente associada a um tumor hiper-vascularizado. Em doentes com hemangioblastoma de dimensões inferiores a 3 centímetros sem quistos peritumorais associados, com lesões múltiplas ou inacessíveis, pode optar-se pela ablação por radiocirurgia estereotáxica. No entanto, esta modalidade terapêutica implica maior risco de recorrência. Adicionalmente, parece contribuir para um aumento da permeabilidade vascular transitória e subsequente desenvolvimento de edema e quisto peritumoral^{2,3,7,11}.

Histologicamente estes tumores benignos são constituídos por células do estroma, supridas por uma densa rede vascular. As células tumorais apresentam um núcleo hipercromático, atipia e raras mitoses, sendo o citoplasma preenchido por vacúolos lipídicos. Assemelham-se microscopicamente ao CCR do tipo células claras, o que pode dificultar a distinção entre tumor primário do SNC ou metástase de CCR. O quisto peritumoral contém fluido de aspeto límpido a xantocromático ou hemático^{1,2,4,6,11,14,20}.

Hemangioblastoma da retina

Os hemangioblastomas da retina, frequentemente múltiplos e bilaterais, surgem em cerca de 50% dos doentes e são frequentemente

a manifestação inicial da doença. A idade média de diagnóstico é de 25 anos, mas em cerca de 5% dos casos podem surgir antes dos 10 anos de idade^{1-5,11,14,21,22}.

Os hemangioblastomas da retina podem diferenciar-se em dois tipos: os justa-papilares e os periféricos²².

Os hemangioblastomas da retina periféricos apresentam-se, do ponto de vista oftalmoscópico, como lesões nodulares, elevadas, de tonalidade vermelho-alaranjada, com uma artéria nutritiva e uma veia de drenagem, ambas dilatadas. As lesões podem apresentar calcificações. Cerca de 39% estão localizados ao quadrante temporal superior e 27% ao quadrante temporal inferior da retina periférica^{1,2,20-22}.

Os hemangioblastomas justa-papilares, que correspondem a 8 a 15% dos hemangioblastomas da retina da DVHL, são geralmente unilaterais e localizam-se à porção temporal do nervo ótico^{4,21,22}.

Os indivíduos com DVHL podem também desenvolver hamartomas vasculares retinianos, que surgem como pequenas lesões vasculares planas, sem vasos aferentes ou eferentes tortuosos²¹.

Os hemangioblastomas da retina, que histologicamente se assemelham aos hemangioblastomas do SNC, podem induzir descolamento da retina, hemorragia do vítreo, edema da mácula, uveíte, glaucoma secundário e cataratas, que culminam eventualmente com a perda de visão indolor. Pela proximidade com a mácula lútea, os hemangioblastomas justa-papilares, mesmo de pequena dimensão, podem condicionar perda de visão grave pela exsudação e descolamento da retina associados^{1-3,11,14,20-22}.

O diagnóstico é fundamentado com recurso a oftalmoscopia e angiografia com fluoresceína. Os hemangioblastomas justa-papilares apresentam bordos irregulares e mal delimitados, sem vasos aferentes ou eferentes tortuosos, apenas com alguns capilares ligeiramente dilatados. Por esse motivo, são por vezes difíceis de detetar pela oftalmoscopia. Neste contexto, só a angiografia com fluoresceína permite diferenciá-los do papiledema ou de hemangiomas, melanomas ou membranas coroideias que apresentam uma localização semelhante. Igualmente nas lesões periféricas de pequenas dimensões os vasos não são ainda visíveis. Pelas razões enumeradas, a angiografia deve ser realizada sempre que a fundoscopia se revelar normal^{2,14,21}.

A ecografia pode ser útil em volumosos hemangioblastomas, no sentido de avaliar a melhor abordagem terapêutica, ou em situações em que a interposição de opacidades (catarratas, hemorragia do vítreo) impossibilite a realização de oftalmoscopia ou angiografia com fluoresceína²¹.

O tratamento precoce de lesões assintomáticas permite evitar a perda de visão. A exceção é o hemangioblastoma justa-papilar, em que se advoga uma atitude expectante na ausência de progressão do tumor (que consiste em oftalmoscopia a cada 3 a 6 meses), tendo em consideração o facto de o tratamento poder lesar o nervo ótico^{4,21,22}.

Relativamente à terapêutica recomendada para hemangioblastomas periféricos, pode optar-se pela fotocoagulação com laser ou, em lesões com mais de 3 milímetros, pela crioterapia ou braquiterapia. Perante hemangioblastomas justa-papilares sintomáticos, é possível aplicar a fotocoagulação com laser, irradiação com feixe externo de fotões ou protões ou vitrectomia com recurso a laser ou criocoagulação. A enucleação do olho é por vezes a única solução em situações de olho não funcional doloroso ou tumores muito volumosos^{1,2,7,21}.

Tumores do saco endolinfático

São adenocarcinomas papilares de baixo grau que condicionam erosão do osso temporal por contiguidade. Não estão descritos casos de metastização, apesar de serem localmente invasivos, podendo atingir a fossa craniana posterior, particularmente o ângulo ponto-cerebeloso (progressão posterior), a fossa craniana média e seio cavernoso (progressão anterior), a mastoide, o ouvido médio

e externo (progressão lateral) e o fóramen jugular (progressão inferior)^{1-3,23}.

Atinge cerca de 11% dos doentes e são por vezes bilaterais, o que pode ser considerado patognomónico da DVHL. Condicionam queixas de acufenos, vertigens, diminuição da acuidade auditiva, aura e paralisia do V, VII, IX, X e XI pares cranianos. A invasão local pode ainda motivar queixas de ataxia, cefaleias, náuseas, vômitos e nistagmo^{2-5,23}.

A perda de audição, que é geralmente irreversível e independente do tamanho do tumor, pode manifestar-se de forma abrupta ou progressiva. Os mecanismos responsáveis pela hipoacusia no tumor do saco endolinfático incluem a invasão tumoral da cápsula ótica, a hemorragia intralabiríntica e a hidrópia endolinfática¹¹.

O diagnóstico é sustentado por imagem sugestiva em TC (tomografia axial computadorizada) ou RM².

O tratamento precoce, que visa evitar a evolução para hipoacusia irreversível, consiste na exérese cirúrgica total, precedida de embolização pré-operatória. A ressecção subtotal acompanhada ou não de radioterapia está associada a elevada recorrência tumoral. Os implantes cocleares são a solução em doentes que no momento de diagnóstico já apresentam hipoacusia^{1,2,23}.

Histologicamente o tumor pode apresentar dois padrões de arquitetura celular: papilar e glandular. No padrão glandular quístico as células cubóides claras dispõem-se numa camada única, formando um folículo preenchido por material colóide PAS positivo, assemelhando-se à morfologia do tecido tiroideu. No padrão papilar sólido as células claras, semelhantes às do CCR, dispõem-se em áreas extensas. Para ambos os padrões, que geralmente coexistem, o tecido estromal é hipervascular e as células tumorais apresentam rara atividade mitótica e ligeiro pleiomorfismo. O tumor tem geralmente alguns fragmentos ósseos e granulomas de colesterol atribuíveis à obstrução e diminuição da ventilação de células petrosas^{1,11,23}.

É necessário estabelecer o diagnóstico diferencial com metástases do carcinoma folicular da tiroide e CCR, bem como com adenomas do ouvido médio²³.

Quistos renais e carcinoma de células renais

As lesões renais na DVHL englobam quistos, CCR e, menos frequentemente, adenomas e angiomas renais^{1,20}.

Os quistos podem ser simples, hiperplásicos ou conter CCR. Na DVHL todas as lesões renais (incluindo quistos simples) são potencialmente malignas, pelo que é exigível vigilância imagiológica. Não há correlação entre o número ou tamanho dos quistos e o potencial de malignidade associado, mas o crescimento e a transformação de uma lesão quística em predominantemente sólida sugerem progressão tumoral. Os CCR, que surgem de novo ou a partir da transformação maligna de precursores quísticos, apresentam-se como massas sólidas hipervasculares ou massas quísticas complexas com septos espessos e nódulos murais. Os quistos complexos e as lesões sólidas apresentam efeito de realce em T1 após administração de contraste, por oposição aos quistos simples que se mantêm hipointensos^{3,4,6,9,11}.

A ecografia abdominal não é um exame imagiológico adequado para avaliar a progressão temporal das lesões, por não permitir caracterizar com rigor as lesões quísticas complexas, para além de ser operador-dependente e de os planos ecográficos obtidos não serem definidos por um protocolo previamente estandardizado. Estas limitações conjugam-se entre si, dificultando a comparação de séries de imagens temporalmente espaçadas cujos parâmetros de resolução espacial não são sobreponíveis⁹.

Na avaliação do potencial de malignidade é necessário considerar o crescimento, a modificação da morfologia intraquística (aparecimento de septos ou componentes sólidos intramurais) e o realce pós-contraste dos componentes sólidos da lesão ao longo do tempo. A RM abdominal apresenta as vantagens de ser mais

sensível na avaliação de lesões pancreáticas quísticas e de tumores endócrinos do pâncreas, na distinção entre feocromocitoma e adenoma da suprarrenal, na deteção de septos e espessamento da parede de lesões renais bem como na identificação de pseudo-realce de quistos simples hiperintensos. Adicionalmente, a RM não implica exposição do examinando a radiação, proficiência não desprezável atendendo a que ao longo da sua vida o doente será reavaliado frequentemente do ponto de vista imagiológico. Nas desvantagens incluem-se a maior probabilidade de distorção das imagens por artefactos, o risco de fibrose sistémica nefrogénica pela utilização de gadolínio em doentes com insuficiência renal, o custo e a eventual limitação no acesso a este exame⁹.

Para cada doente, o seguimento de lesões renais deve ser realizado recorrendo sempre ao mesmo tipo de exame imagiológico e cumprindo o mesmo protocolo de aquisição de imagens, de modo a que as sequências sejam comparáveis e as diferenças atribuíveis à progressão da doença⁹.

Cerca de 4% dos CCR são hereditários, sendo a etiologia mais comum a DVHL. Outras síndromes a considerar são a esclerose tuberosa, o CCR papilar hereditário, a síndrome de Birt-Hogg-Dubé, a síndrome de Lynch tipo 2, carcinoma medular do rim, carcinoma papilar da tiroide familiar e síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular⁹.

A doença renal poliquística do adulto (DRPQA), que também cursa com quistos hepáticos e mais raramente pancreáticos, esplênicos e pulmonares, é a principal entidade com que é necessário fazer diagnóstico diferencial, visto atingir uma faixa etária e ter uma apresentação imagiológica similar à do CCR em contexto de DVHL. Contudo, na DRPQA os doentes apresentam maior incidência de HTA e insuficiência renal^{1,14,17,24}.

Na DVHL o CCR é invariavelmente do subtipo histológico de células claras e é a manifestação inicial em menos de 20% dos casos. Diagnosticado geralmente entre os 35 e os 40 anos de idade (vs 55 a 60 anos em CCR esporádicos), atinge cerca de 25 a 45% dos doentes (risco de 70% aos 60 anos) e é frequentemente bilateral e multicêntrico. Contudo, o CCR na DVHL associa-se a menor taxa de crescimento tumoral e a melhor taxa de sobrevida aos 10 anos comparativamente com o CCR esporádico^{1,3,4,6,9,14,25}.

Geralmente assintomáticos, os doentes podem em casos mais avançados apresentar hematuria, dor ou massa localizada ao flanco¹¹.

O CCR metastiza para o fígado, pulmão, osso, pâncreas, SNC e para o epidídimo (dificultando o diagnóstico diferencial com tumores endócrinos pancreáticos, hemangioblastomas do SNC e cistadenomas do epidídimo característicos da DVHL). Só foram relatadas metástases em CCR com mais de 4,5 cm de diâmetro. Atendendo ao seu potencial de metastização, o CCR é a principal causa de morte associada a DVHL^{1,2,7,14,26}.

O objetivo do tratamento de doentes com CCR é eliminar as lesões antes que ocorra metastização, preservando maximamente dentro do possível o parênquima renal e evitando a necessidade de terapêutica de substituição⁹.

Se todos os tumores tiverem menos de 3 cm de diâmetro (o crescimento anual é da ordem dos 0,5 cm), recomenda-se vigilância imagiológica com TC ou RM semestral a anual. Quando um dos quistos complexos ou tumores sólidos tiver mais de 3 cm de diâmetro está indicada a cirurgia conservadora com preservação de nefrónios, que consiste na enucleação de todas as lesões passíveis de serem removidas (incluindo quistos aparentemente simples) ou nefrectomia parcial. Desta forma, e tendo em consideração que os eventuais focos neoplásicos microscópicos não eliminados apresentam crescimento lento, minimizam-se o número de cirurgias a que o doente terá de se sujeitar. Em tumores mais avançados e difusos opta-se pela binefrectomia seguida da instituição de diálise. Recomenda-se vigilância por TC semestral durante os dois primeiros anos e posteriormente anual, ponderando-se possibilidade de transplante renal se não forem detetadas metástases durante o

período inicial de dois anos. A terapêutica de substituição renal (diálise e/ou transplante) aparenta deteriorar o prognóstico, com uma taxa de sobrevida aos 5 anos de 65%. A taxa de sobrevida aos 5 anos em doentes semelhantes (caucasianos, não diabéticos e com idades compreendidas entre os 30 e os 40 anos) mas sem DVHL que foram submetidos a diálise ou a transplante é de 71 e 86%, respetivamente. A imunossupressão inerente ao transplante não influencia negativamente a progressão e o prognóstico desta síndrome^{2-4,7,9,14,25}.

Feocromocitoma

Cerca de 25% dos feocromocitomas são hereditários, atribuíveis a entidades como a DVHL (11%), a neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (raramente) ou tipo 2 (5%), neurofibromatose tipo 1 e síndromes de feocromocitoma/paragangliomas familiares, com mutação do gene da subunidade B (5%), C (raramente) e D (4%) da succinato desidrogenase^{5,10}.

A frequência desta patologia é muito variável, consoante o tipo de mutação implicada. Pode ser a manifestação inicial e única da DVHL (tipo 2 C)^{2,10}.

Na DVHL o tumor é frequentemente bilateral, localizado à suprarrenal (10% extra-suprarrenais) e raramente maligno (3 a 5% dos casos, mais frequentemente paragangliomas simpáticos). À semelhança do que se verifica com os outros tumores hereditários integrados na DVHL, o feocromocitoma surge mais precocemente do que seria expectável num tumor esporádico (20 vs 43,9 anos de idade). Estão relatados alguns casos de feocromocitoma em crianças, em contexto de DVHL^{1,2,5,10,11,27,28}.

Comparativamente com outras causas de feocromocitoma hereditário, na DVHL os doentes são mais frequentemente assintomáticos. De facto, em cerca de 30% dos casos podem ser assintomáticos e inclusive apresentar níveis de catecolaminas normais. Os doentes sintomáticos referem cefaleias, palpitações, hipersudorese, palidez, náuseas e crises de hipertensão arterial^{2,3,5,11,14}.

As crises hipertensivas podem ser espontâneas ou desencadeadas pela indução anestésica, cirurgia, palpação abdominal, dor, stress físico ou emocional, movimentos corporais de flexão ou rotação, micção ou cateterismo vesical (no caso de paragangliomas vesicais)¹⁰.

O diagnóstico baseia-se no doseamento das catecolaminas plasmáticas e urinárias, metanefrinas plasmáticas fracionadas, metanefrinas urinárias totais ou fracionadas e cromogranina, bem como na imagem característica obtida por TC ou RM^{1,2,10}.

A normetanefrina, a metanefrina e a metoxitiramina são metabolitos da noradrenalina, adrenalina e dopamina, respetivamente. Os feocromocitomas da DVHL produzem quase exclusivamente noradrenalina, atendendo a que a enzima feniletanolamina-N-metiltransferase, responsável pela conversão de noradrenalina em adrenalina, praticamente não se expressa nestes doentes. O doseamento das metanefrinas totais pode portanto estar contido no intervalo de referência, sendo preferível a determinação das metanefrinas plasmáticas fracionadas^{5,10}.

As metanefrinas plasmáticas e urinárias fracionadas são igualmente sensíveis (sensibilidade de 99% para feocromocitomas esporádicos e 97% para feocromocitomas hereditários). São secundadas pelas metanefrinas urinárias (sensibilidade de 97% para feocromocitomas hereditários). O exame laboratorial mais específico é o doseamento das metanefrinas urinárias totais para feocromocitomas esporádicos e metanefrinas plasmáticas fracionadas para feocromocitomas hereditários. Logo, perante a suspeita de um feocromocitoma integrado na DVHL, as metanefrinas plasmáticas fracionadas devem ser incluídas na avaliação inicial¹⁰.

Quando o doente apresenta resultados laboratoriais *borderline*, pode ser necessário confirmar o diagnóstico através do teste farmacológico de supressão com clonidina: num doente com

feocromocitoma os níveis de catecolaminas ou metanefrinas plasmáticas (preferencialmente normetanefrina) não decrescem após a administração do fármaco¹⁰.

Após se ter estabelecido o diagnóstico bioquímico de feocromocitoma, é necessário localizar a lesão. Esse objetivo é normalmente atingido após a integração dos resultados dos exames imagiológicos radiológicos e de medicina nuclear. A TC abdominal é o primeiro exame a pedir atendendo a que a maioria dos feocromocitomas está localizada à suprarrenal. Se a lesão não for detetada pedir-se-ão, sequencialmente, uma TC pélvica e cervicotorácica. A RM deve ser reservada para grávidas, crianças e para doentes cuja avaliação imagiológica prévia (por TC) não detetou lesões. Os exames imagiológicos de medicina nuclear, nomeadamente a cintigrafia com MIBG, a PET (tomografia por emissão de positrões, utilizando como radiofármaco o ¹⁸F-FDG ou o ¹⁸F-FDA) ou a cintigrafia de recetores de somatostatina permitem localizar feocromocitomas da suprarrenal ou extra-suprarrenais, bem como diferenciar lesões primárias e metástases^{10,27}.

O tratamento consiste na suprarrenalectomia total ou parcial (preferencialmente por via laparoscópica), precedida por duas semanas de bloqueio α e eventualmente β -adrenérgico subsequente. O risco de episódio hipertensivo intraoperatório associa-se à libertação de catecolaminas induzida pela manipulação da lesão ou pelo aumento de pressão intra-abdominal associado ao pneumoperitoneu iatrogénico laparoscópico. No pós-operatório o doente pode manifestar hipotensão grave (a diminuição da volémia já não é compensada pela vasoconstrição adrenérgica) ou hipoglicémia (a diminuição dos níveis de catecolaminas condicionam um aumento da secreção de insulina)^{7,8,10}.

A suprarrenalectomia parcial permite a preservação do córtex suprarrenal normal, minimizando o risco de insuficiência adrenocortical mas associando-se a um risco de recorrência da ordem dos 10%. O facto de manter a função adrenocortical, não necessitando portanto de terapêutica de substituição e das inevitáveis adaptações subsequentes, constitui uma vantagem para doentes que provavelmente irão ser submetidos a múltiplas cirurgias de exérese de tumores ao longo da sua vida^{2,3,7,8}.

Se a exérese do tumor for efetiva, é expectável que a concentração das catecolaminas plasmáticas e urinárias e das metanefrinas plasmáticas e urinárias normalizem 10 dias após a cirurgia. Se as concentrações se mantiverem elevadas, recomenda-se a realização de cintigrafia com MIBG que permita a deteção de metástases que em exames prévios estariam, provavelmente, dissimuladas pela hipercaptação do tumor primário. A terapêutica com ¹³¹I-MIBG (combinada ou não com esquema de quimioterapia) é uma opção a considerar em doentes com metástases que captem ¹²³I-MIBG e em que a cirurgia não seja exequível¹⁰.

Lesões pancreáticas

As lesões pancreáticas mais típicas da DVHL são os quistos, presentes em 70% dos doentes. Os tumores pancreáticos englobam os cistadenomas serosos (presentes em cerca de 12% dos doentes com DVHL), hemangioblastomas (< 1%), adenocarcinomas ductais (< 1%) e TEP (10-17%)^{2,3,8,16}.

Os quistos pancreáticos são extraordinariamente raros na população geral, pelo que a sua presença deve suscitar a hipótese de DVHL ou doença renal poliquística do adulto. Geralmente assintomáticos, podem no entanto cursar com desconforto abdominal, insuficiência pancreática exócrina, pancreatite e obstrução biliar. As suspeitas detetadas por ecografia devem ser avaliadas por TC. A drenagem percutânea ou colocação de *stent* biliar só se justifica perante clínica sugestiva de compressão^{2,3}.

Os cistadenomas serosos, também designados por adenomas microquísticos serosos ou adenomas ricos em glicogénio, são massas multiloculadas com diâmetro variável entre os 3 e os

14 cm, podendo apresentar calcificações ou uma cicatriz estrelada central. Os microquistos são preenchidos por um fluido seroso, bem delimitado por uma parede de células cuboides claras cujo citoplasma contém glicogénio. Estas lesões, geralmente múltiplas e benignas, são maioritariamente detetadas acidentalmente em exames imagiológicos de reavaliação do indivíduo com DVHL. Mais raramente, podem atingir dimensões que condicionem sintomas compressivos ou *diabetes mellitus*^{12,29}.

Os tumores endócrinos do pâncreas (TEP) surgem por volta dos 35 anos de idade (vs 58 anos em tumores esporádicos) e são geralmente multifocais e não funcionantes. Localizados por ordem decrescente de frequência à porção cefálica, corpo e cauda do pâncreas, são maioritariamente assintomáticos, podendo eventualmente originar dor abdominal ou pancreatite. Os TEP funcionantes, que constituem menos de 2% da totalidade dos TEP na DVHL, podem secretar insulina, glucagon, gastrina ou somatostatina e manifestam mais precocemente sintomas clínicos em consonância com o peptídeo secretado, sendo também detetadas as lesões de pequena dimensão^{2,3,5,12,16,30}.

Apresentam potencial maligno em função do seu tamanho: verifica-se que em lesões com menos de 3 cm o crescimento é lento; acima desse limiar, 20% dos tumores metastizam para o fígado, ainda que mantenham um prognóstico relativamente bom^{2,5,7,12}.

Existe uma correlação importante entre os tumores endócrinos mais frequentemente incluídos na DVHL: cerca de 40% dos doentes com TEP apresentam também feocromocitoma, o que é atribuível à origem embrionária comum, a nível da crista neural^{3,5,29}.

O diagnóstico de um TEP sugerido por ecografia, TC ou RM abdominal deve ser confirmado por ecoendoscopia ou cintigrafia com octreótido. A RM é o melhor método radiológico de diagnóstico de TEP. A cirurgia em TEP integrados na DVHL é recomendada se os tumores forem sintomáticos (normalmente pela expansão tumoral) ou apresentarem potencial maligno. Atendendo ao risco de metastização loco-regional e à distância (fígado, osso), os tumores devem ser removidos cirurgicamente se tiverem mais de 2 cm. Desde que seja exequível, deve optar-se por uma cirurgia conservadora, com enucleação de tumores cefálicos e pancreatectomia distal perante lesão localizada à cauda do pâncreas^{3,12,14-16,30}.

Histologicamente, 60% dos TEP têm morfologia de células claras, o que pode dificultar o diagnóstico diferencial com metástases de CCR. Por oposição aos TEP associados a neoplasias endócrinas múltiplas, em contexto de DVHL é raro ocorrer associadamente hiperplasia dos ilhéus de Langerhans. Imunohistoquimicamente coram quase invariavelmente para a cromogranina (78-100%), sinaptofisina (~100%) e enolase específica neuronal (~100%). Cerca de 35% podem manifestar positividade para o polipeptídeo pancreática, insulina, somatostatina e/ou glucagon^{8,12,16}.

A imunohistoquímica revela-se de grande importância para o diagnóstico diferencial entre TEP e outras entidades similares: o carcinoma de células acinares (apresenta imunoreactividade positiva para a lipase, α 1-antitripsina, quimiotripsina, tripsina e citoqueratina, mas raramente para os marcadores neuroendócrinos), o tumor sólido pseudo-papilar (cora para marcadores imunohistoquímicos como a β -catenina, CD10, CD56, recetor da progesterona, vimentina, α 1-antitripsina e enolase específica neuronal), metástases de feocromocitoma (imunorreativas para a cromogranina, sinaptofisina e S100) ou de CCR (coram para a citoqueratina e CD10 mas não para os marcadores neuroendócrinos)¹².

Cistadenoma papilar do epidídimo

Este tumor benigno, frequentemente bilateral, afeta 10 a 60% dos homens com DVHL e é geralmente assintomático. Os pacientes sintomáticos podem manifestar infertilidade, dor, sensação de edema ou massa escrotal. Globalmente, a DVHL é responsável por

cerca de 40% dos cistadenomas, sendo a associação mais forte se forem bilaterais^{2,3,14,26}.

É detetado pelo exame objetivo ou por ecografia, podendo condicionar infertilidade se bilateral^{2,3}.

O doente deve ser submetido a exérese das lesões, visto terem sido descritos casos de transformação para cistadenocarcinoma²⁶.

O cistadenoma papilar do epidídimo tem origem mesonéfrica com lesões precursoras confinadas aos canais eferentes da cabeça do epidídimo. Histologicamente os tumores consistem em áreas quísticas preenchidas por material eosinofílico tipo coloide e projeções papiliformes delimitadas por uma camada de células cuboides ou colunares, algumas ciliadas, de citoplasma claro e raras mitoses, sem atipia nuclear²⁶.

Tendo em consideração a semelhança morfológica com CCR, impõe-se o diagnóstico diferencial com metástase de CCR. Os marcadores imunohistoquímicos são úteis na distinção das duas entidades: o cistadenoma papilar cora positivamente para CK7 mas não para CD10, que está presente na maioria dos casos de CCR. Relativamente a outras hipóteses de diagnóstico diferencial em doente com tumor do epidídimo devem ainda ser considerados o adenocarcinoma seroso paratesticular (com atipia nuclear e crescimento invasivo), mesotelioma papilar paratesticular (não apresenta morfologia de células claras e cora para a calretinina), tumor borderline seroso paratesticular (sem morfologia de células claras mas com corpos psamomatosos)²⁶.

Outras lesões

Os cistadenomas do ligamento largo do útero são tumores anexiais de provável origem mesonéfrica. As lesões são diagnosticáveis por ecografia ou TC; a cirurgia está indicada se o tumor for volumoso^{1,2}.

A DVHL parece associar-se mais raramente a outras patologias, nomeadamente a polipose familiar, hiperparatiroidismo, tumores carcinóides, adenoma hipofisário, hiperplasia ou adenoma da suprarrenal, adenoma hepático, hepatocarcinoma, quistos e heman-giomas hepáticos, pulmonares, esplênicos, ósseos e cutâneos. No entanto a correlação com os exemplos mencionados não é forte^{1,5,12,20,30}.

Diagnóstico

Perante um doente com antecedentes familiares conhecidos de DVHL, a ocorrência de uma única lesão é suficiente para estabelecer o diagnóstico de DVHL, independentemente de se tratar de um hemangioblastoma do SNC ou da retina, CCR, feocromocitoma, quistos ou tumor pancreáticos, cistadenoma do epidídimo ou tumor do saco endolinfático. Em indivíduos sem história familiar de DVHL, o diagnóstico requer a presença de pelo menos dois heman-gioblastomas do SNC e/ou retina ou, em alternativa, um hemangioblastoma do SNC ou da retina associado a uma lesão visceral (CCR, feocromocitoma, quistos ou tumor pancreáticos ou cistadenoma do epidídimo)^{1,6,7,11,14}.

A identificação de uma mutação germinal do gene VHL permite o diagnóstico molecular de DVHL; para estabelecer o diagnóstico clínico é suficiente a presença de um único tumor típico de DVHL associado^{4,27}.

Relativamente a doentes que apresentam um tumor isolado aparentemente esporádico, a DVHL foi confirmada em cerca de 30% dos hemangioblastomas da retina, 25 a 30% dos hemangioblastomas do SNC, 20% dos tumores do saco endolinfático, 11% dos feocromocitomas e 2% dos CCR. Verifica-se que até 50% dos indivíduos com DVHL apresentam uma única manifestação da síndrome, pelo que nestes casos o estudo genético será crucial para o estabelecimento de diagnóstico^{2,5,6,14,17}.

O estudo genético é recomendado nas situações indicadas na Tabela 1.

Tabela 1

Indivíduos que devem ser submetidos a rastreio genético para doença de von Hippel-Lindau

- Em familiares do propositum com mutação germinal do gene VHL^{2,6}
- Se há história familiar de CCR, hemangioblastoma ou feocromocitoma^{6,8}
- Em presença de múltiplos tumores enquadráveis na DVHL diagnosticados no paciente e/ou num familiar em 1º grau^{6,26}
- Se o doente apresenta tumores bilaterais, multicêntricos ou se surgem precocemente (antes dos 30 anos para o CCR ou antes dos 50 anos para hemangioblastoma e feocromocitoma^{2,6,8,26}

CCR: carcinoma de células renais; DVHL: doença de von Hippel-Lindau; VHL: von Hippel-Lindau.

Alguns autores defendem o estudo genético em doentes com hemangioblastoma do SNC ou da retina, feocromocitoma ou tumor do saco endolinfático aparentemente esporádico^{2,6,23}.

Seguimento

A imprevisibilidade relativa à localização e momento de aparecimento dos quistos e tumores associados à DVHL implica o seguimento vitalício destes doentes. Uma vigilância adequada do doente e familiares afetados identificados por teste genético promove a deteção das lesões numa fase mais precoce, permitindo abordagens terapêuticas mais conservadoras que contribuem para uma melhoria da qualidade de vida. Considerando a mutação identificada em cada família, é geralmente possível prever o fenótipo normalmente associado, o que irá orientar as adaptações necessárias no protocolo de seguimento habitual^{3,4,7,17,19}.

As principais causas de morte são a metastização do CCR e as lesões neurológicas decorrentes de hemangioblastomas do SNC. A não deteção oportuna de feocromocitoma (que pode ocorrer em doentes assintomáticos e sem alterações laboratoriais, sendo os exames imagiológicos decisivos neste contexto) poderá complicar as múltiplas intervenções cirúrgicas a que provavelmente um indivíduo com DVHL terá que se sujeitar. As cirurgias de exérese tumoral podem desencadear complicações associadas à perda de função, nomeadamente *diabetes mellitus* secundária, doença de Addison ou insuficiência renal, que contribuem inexoravelmente para a morbidade desta doença^{10,28}.

A regularidade com que os exames devem ser repetidos é relativamente consensual, mas há disparidade de opiniões relativamente à idade com que devem ser iniciados. Relativamente aos tumores diagnosticados em contexto de DVHL, há relatos de feocromocitomas em crianças de 5 anos, bem como de hemangioblastomas do SNC aos 15 anos e CCR aos 16 anos de idade^{4,7,26,28}.

Um possível protocolo de seguimento recomendado é representado na Tabela 2.

A maioria das recomendações é no sentido de repetir a RM cranioencefálica a cada dois anos, com exame neurológico anual desde o nascimento. No entanto, num estudo conduzido por *Poulsen et al* verificou-se que o risco de manifestações intercorrentes relativas a lesões do SNC era reduzido de 7,2% para 2,7% quando o intervalo era encurtado de dois para um ano. Assim, há quem advogue a repetição anual da RM do neuroeixo^{11,28}.

Conclusão

A DVHL é uma síndrome rara, de elevada penetrância (idade-dependente), mas cujo genótipo nem sempre permite prever com fiabilidade o fenótipo associado. Estes dados convergem no sentido de dificultar a elaboração de protocolos de seguimento adaptados ao doente portador de uma mutação específica.

Tabela 2

Protocolo de seguimento de indivíduos com doença de von Hippel-Lindau

Exame complementar de diagnóstico	Idade de início	Reavaliação
RM neuroeixo	11 anos (imagem de referência)	Dois em dois anos (eventualmente antecipada se surgirem queixas sugestivas de lesão) ^{6,7,9,14}
Exame oftalmológico	Nascimento	Anual ^{4,6,7,27}
Catecolaminas urinárias ^{6,9,11,14,26,27}	2-5 anos	Anual (e sempre que se detete elevação da TA) ^{6,9,11,14}
Metanefrinas plasmáticas fracionadas (normetanefrinas) ^{10,11,26}		
Ecografia abdominal	8 anos	
RM abdominal	18 anos	Anual ^{6,11,27}
Audiometria	15 anos (exame de referência)	Apenas se surgirem queixas relevantes ^{11,27}
TC ou RM cranioencefálica dirigida ao ouvido interno	-	Se doente desenvolver acúfenos, vertigem ou diminuição da acuidade auditiva ^{6,11}

RM: ressonância magnética; TA: tensão arterial; TC: tomografia axial computadorizada.

Algumas das neoplasias apresentam particularidades específicas em contexto de DVHL. É o caso do feocromocitoma que é frequentemente assintomático e pode apresentar níveis de catecolaminas e metanefrinas totais normais, pelo facto de não produzir adrenalina. Existe uma correlação forte entre o aparecimento de TEP e de feocromocitomas, justificável do ponto de vista embriológico.

Ao longo da sua vida, os indivíduos com DVHL irão manifestar neoplasias síncronas ou metácrônicas, localizadas ao mesmo órgão ou não, pelo que a probabilidade de serem submetidos a múltiplas intervenções cirúrgicas é considerável. Para além do risco hemorrágico naturalmente associado à exérese de neoplasias hipervascularizadas, outras complicações podem decorrer do procedimento terapêutico, nomeadamente a insuficiência iatrogénica. O crescimento das lesões condicionará, por sua vez, o aparecimento de complicações que comprometerão a qualidade de vida e sobrevida do doente. Neste contexto, a decisão terapêutica não será óbvia e resultará da ponderação entre os riscos inerentes à progressão da lesão e ao tratamento.

Pelas razões previamente expostas, apenas a adoção de um protocolo de seguimento rigoroso permitirá a deteção precoce das lesões e uma intervenção terapêutica apropriada.

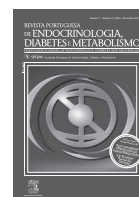
Bibliografia

- Shehata BM, Stockwell CA, Castellano-Sanchez AA, Setzer S, Schmotzer CL, Robinson H. Von Hippel-Lindau (VHL) disease: an update on the clinicopathologic and genetic aspects. *Adv Anat Pathol*. 2008;15:165-71.
- Richard S, Parker F, Aghakhani N, et al. Maladie de von Hippel-Lindau: progrès génétiques et cliniques récents [Von Hippel-Lindau disease: recent advances in genetics and clinical management]. *J Neuroradiol*. 2005;32:157-67. French.
- Leung RS, Biswas SV, Duncan M, Rankin S. Imaging features of von Hippel-Lindau disease. *Radiographics*. 2008;28:65-79.
- Maher ER. Von Hippel-Lindau disease. *Curr Mol Med*. 2004;4:833-42.
- Woodward ER, Maher ER. Von Hippel-Lindau disease and endocrine tumour susceptibility. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13:415-25.
- Nordstrom-O'Brien M, Van der Luijt RB, Van Rooijen E, et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat*. 2010;31:521-37.
- Shuin T, Yamasaki I, Tamura K, Okuda H, Furihata M, Ashida S. Von Hippel-Lindau disease: molecular pathological basis, clinical criteria, genetic testing, clinical features of tumors and treatment. *Jpn J Clin Oncol*. 2006;36:337-43.
- Landry CS, Waguespack SG, Perrier ND. Surgical management of nonmultiple endocrine neoplasia endocrinopathies: state-of-the-art review. *Surg Clin North Am*. 2009;89:1069-89.
- Meister M, Choyke P, Anderson C, Patel U. Radiological evaluation, management, and surveillance of renal masses in Von Hippel-Lindau disease. *Clin Radiol*. 2009;64:589-600.
- Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis F. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14:935-56.
- Butman JA, Linehan WM, Lonsler RR. Neurologic manifestations of von Hippel-Lindau disease. *JAMA*. 2008;300:1334-42.
- Safo AO, Pambuccian SE. Pancreatic manifestations of von Hippel-Lindau disease. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134:1080-3.
- Regateiro FJ. Manual de genética médica [Medical genetics handbook]. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra; c2003. Capítulo 17, Genes da regulação da proliferação celular. Apoptose. Senescência [Cellular proliferation regulatory genes. Apoptosis. Senescence]; p. 351-76. Portuguese.
- Gatti R, Pereira MA, Neto DG. Síndrome de von Hippel-Lindau [Von Hippel-Lindau syndrome]. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 1999;43:377-88. Portuguese.
- Ong KR, Woodward ER, Killick P, Lim C, Macdonald F, Maher ER. Genotype-phenotype correlations in von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat*. 2007;28:143-9.
- Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management and controversies. *Cancer*. 2008;113 Suppl 7:1807-43.
- Akatsu T, Aiura K, Ito Y, Ueda M, Kameyama K, Kitajima M. A novel Von Hippel-Lindau case with germline mutation at codon 167 (CGG to TGG) having endocrine microadenomatosis of the pancreas. *Dig Dis Sci*. 2007;52:3145-8.
- Regateiro FJ. Manual de genética médica [Medical genetics handbook]. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra; c2003. Capítulo 4, Diversidade humana. Mutações. Reparações do DNA [Human diversity. Mutations. DNA repairation]; p. 41-66. Portuguese.
- Maher ER, Webster AR, Richards FM, Green JS, Crossey PA, Payne SJ, et al. Phenotypic expression in von Hippel-Lindau disease: correlations with germline VHL gene mutations. *J Med Genet*. 1996;33:328-32.
- Melmon KL, Rosen SW. Lindau's disease: review of the literature and study of a large kindred. *Am J Med*. 1964;36:595-617.
- Kreusel KM. Ophthalmological manifestations in VHL and NF 1: pathological and diagnostic implications. *Fam Cancer*. 2005;4:43-7.
- Aumiller MS. Juxtapapillary hemangioma: a case report and review of clinical features and management of von Hippel-Lindau disease. *Optometry*. 2005;76:442-9.
- Krzysztofik K, Cybulski C, Sagan L, Nowacki P, Lubiński J. Endolymphatic sac tumours and von Hippel-Lindau disease – case report, molecular analysis and histopathological characterization. *Folia Neuropathol*. 2009;47:75-80.
- Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Patologia estrutural e funcional [Robbins Pathologic basis of disease]. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan SA; c2000. Capítulo 21, Rim [Kidney]; p. 834-94. Portuguese.
- Duffey BG, Choyke PL, Glenn G, Grubb RL, Venzon D, Linehan WM, et al. The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Urol*. 2004;172:63-5.
- Odrzywolski KJ, Mukhopadhyay S. Papillary cystadenoma of the epididymis. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134:630-3.
- Fitzgerald PA. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 8ª ed. New York: The McGraw-Hill Companies; c2007. Chapter 12, Adrenal medulla & paraganglia; p. 421-69.
- Poulsen ML, Budtz-Jørgensen E, Bisgaard ML. Surveillance in von Hippel-Lindau disease (vHL). *Clin Genet*. 2010;77:49-59.
- Hough DM, Stephens DH, Johnson CD, Binkovitz LA. Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease: prevalence, clinical significance, and CT findings. *Am J Roentgenol*. 1994;162:1091-4.
- Ling H, Cybulla M, Schaefer O, Arnold C, Schories M, Neumann HP. When to look for Von Hippel-Lindau disease in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors? *Neuroendocrinology*. 2004;80 Suppl 1:39-46.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Revisão

«Fisiologia da inatividade», um novo paradigma para entender os efeitos benéficos da prática regular de exercício físico em doenças metabólicas

Ricardo Silvestre^{a,*}, Pedro Baracho^b, Pedro Castanheira^c

^aUniversidade de Connecticut, Estados Unidos da América

^biMED - Research Institute for Medicines and Pharmaceutical Sciences - Pharmacology & Translational Research, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

^cOficinas de São José, Associação Educativa, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO DO ARTIGO

História do artigo:

Recebido a 21 de março de 2012

Aceite a 3 de julho de 2012

Palavras-chave:

Sedentarismo

Exercício físico

Fisiologia

Resistência à insulina

Doença cardiovascular

Inflamação

RESUMO

O aumento da incidência e prevalência de doenças metabólicas crónicas é uma grande preocupação para as sociedades modernas devido à mortalidade que causam. A promoção da prática de exercício físico regular como prevenção primária ainda não é comumente aceite em todos os agentes de saúde. As iniciativas que existem para a introdução de hábitos de atividade física na população em geral tendem a incidir em benefícios da prática que são vagos e pouco convincentes. Numa procura de estratégias de intervenção bem-sucedidas, é fundamental que a comunidade médica, académica e política aposte numa nova forma de transmitir a importância da atividade física, reforçando a importância de se ser ativo para evitar os problemas associados ao sedentarismo, apostando assim numa maior informação ao público e aos profissionais de saúde sobre o conceito da «fisiologia da inatividade». A inatividade física causa uma expressão genética que pode ser a principal causa para o desenvolvimento das doenças. Na ausência da prática de exercício, existe um subaproveitamento do fenótipo «normal», ou seja, um fenótipo onde os nossos genes se encontram em estado ótimo para promover um estado saudável, para um fenótipo pré-clínico, ou até mesmo clínico de expressão de condições de doenças crónicas.

©2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

"Physiology of inactivity". A new paradigm for understanding the benefit of the regular practice of physical exercise in metabolic diseases

ABSTRACT

An increase in the incidence and prevalence of chronic metabolic diseases it's of great concern to the modern societies due to the associated mortality. The promotion of adherence to regular participation in physical activity programs as a primary prevention tool it still isn't consensually accepted by all the health professionals. Initiatives that exist for the introduction of physical activity habits in general population normally focus in the benefits of adherence that are normally vague and non-convincing. In a search for successful strategies, it is fundamental that the medical, academic and political communities promote a new way to educate for the importance of physical exercise, reinforcing the importance of being active to avoid sedentary derived problems. This goal can be achieved with the education for the negative effects of "inactive physiology". Inactive physiology causes a genetic expression that can lead to metabolic diseases. In the absence of the habits of physical exercise, there is a decreased utilization of a genetic phenotype that is conducive to a healthy state of the organism, instead of a genetic phenotype that can lead to preclinical and clinical conditions that lead to metabolic diseases.

©2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Inactivity

Physical exercise

Physiology

Insulin resistance

Cardiovascular disease

Inflammation

*Autor para correspondência.

Correio electrónico: ricsilvestre@gmail.com (R. Silvestre).

Introdução

O aumento da incidência e prevalência de doenças metabólicas crônicas é uma realidade incontornável nas sociedades modernas. Mas se antes se tratava de um problema de países industrializados e ocidentais devido a processos de globalização de mercados e de cultura, também agora em países em vias de desenvolvimento ou subdesenvolvidos a condição se está a agravar. Os custos, tanto a nível financeiro, como de outros encargos não monetários, para as sociedades e para os indivíduos, são crescentes e muito preocupantes¹. Em Portugal o aumento de condições como a diabetes tipo 2, a obesidade e a doença cardiovascular também é um fator de grande preocupação²⁻⁴. A promoção da prática de exercício físico regular como prevenção primária ainda não é comumente aceite em todos os agentes de saúde, talvez por desconhecimento de princípios básicos da fisiologia do exercício. As iniciativas que existem para a introdução de hábitos de atividade física na população em geral tendem a incidir em benefícios da prática que são vagos e que têm pouca influência junto dos Portugueses. Como prova da falta de sucesso dessas iniciativas basta estudar o número de praticantes regulares de exercício físico ou desporto. Números do Eurobarómetro mostram que em Portugal apenas 9% da população pratica desporto ou faz exercício de uma forma regular, enquanto 24% fá-lo «com alguma regularidade», 11% «raramente» e 55% «nunca faz». E quando se analisa atividade física fora do modelo da prática de desporto ou de exercício físico, Portugal (36%), juntamente com a Itália (33%) e Chipre (32%) são os países da Europa onde se faz menos atividade física⁵. Numa procura de estratégias de intervenção bem-sucedidas, é fundamental que a comunidade médica, académica e política aposte numa nova forma de transmitir a importância da atividade física, reforçando a importância de se ser ativo para evitar os problemas associados ao sedentarismo, apostando assim numa maior informação ao público e aos profissionais de saúde sobre o conceito da «fisiologia da inatividade». Num estudo realizado nos Estados Unidos, um total de 91% dos casos de diabetes tipo 2⁶ e 82% dos casos de doença coronária⁷ eram atribuíveis ao sedentarismo, entre outros fatores explicativos como o índice de massa corporal elevado, dietas com elevado teor de gorduras saturadas e carga glicémica elevada e ainda hábitos tabágicos. Outros estudos mostram que aproximadamente 30 a 50% de todos os casos de diabetes tipo 2⁷, doença coronária⁸ e cancro do cólon⁹ podem ser prevenidos com a prática de 30 minutos de atividade física moderada ou intensa. Estudos como estes alertam para o facto de que a maioria das mortes nos Estados Unidos tem uma origem comportamental, sendo que a inatividade física é a terceira causa destes resultados. A inatividade física é também, neste caso de uma forma indireta, a segunda causa associada ao aumento de obesidade que é, por sua vez, responsável por 10% da mortalidade nesse país¹⁰. Existe uma necessidade, por parte dos profissionais de saúde e agentes académicos, de entender melhor quais os mecanismos a nível celular, molecular e genético da não prática de exercício físico, e adicionar esse conhecimento na informação que é transmitida aos pacientes, aos utentes e à comunidade em geral. Neste manuscrito desenvolve-se o conceito de fisiologia da inatividade e a sua relação com o desenvolvimento de desordens a nível metabólico e fisiológico que conduzem à incidência e prevalência de doenças crônicas. Algumas sugestões são igualmente apresentadas para o desenvolvimento de um novo paradigma de intervenção para a promoção da prática regular de exercício físico.

Métodos

A metodologia utilizada para a criação deste artigo tratou-se de uma revisão bibliográfica de um «corpo de conhecimento» sobre quais os efeitos a nível molecular do sedentarismo, identificado

como a ausência de hábitos de atividade física moderada ou intensa. A literatura científica selecionada pode ser encontrada em revistas científicas tanto de natureza clínica, nutricional, metabólica e fisiológica. Para além da revisão efetuada, parte do artigo resulta da experiência de trabalhos anteriores com as respostas fisiológicas à prática de atividade física e da sua ausência por parte dos autores.

As origens do metabolismo humano

Existe atualmente evidência que certos comportamentos, sendo um deles a inatividade física, que passará a ser definida neste artigo como a realização de menos de 30 minutos por dia de marcha acelerada, são responsáveis por doenças crônicas¹¹. Fatores comportamentais são responsáveis pela expressão de um conjunto de genes que resultam num fenótipo que facilita o aparecimento de problemas metabólicos e, mais tarde, sintomatologia clínica. A inatividade física é considerada como um dos mais importantes comportamentos que pode causar estes problemas. O *Homo sapiens* ainda é uma espécie que se caracteriza por um metabolismo adaptado a um estilo de vida pré-industrial e pré-agricultural, onde predominavam as atividades físicas de caçadores-coletores que não sofreram nenhuma alteração significativa durante 10 000 anos¹². Nesse passado recente, a atividade física era maioritariamente para funções básicas como procura de comida, recolha de água, colheita de materiais combustíveis para fogueiras, quando necessário a realização de migrações espontâneas, luta por posse de terra, jogos e atividades sociais dentro e entre tribos. Pode-se assumir que os indivíduos que tinham um fenótipo mais propício à realização, de forma regular, de atividade física moderada e até intensa, seriam mais facilmente capazes de resistir a pressões seletivas, perpetuando assim os seus genes. A juntar a esta exigência de aptidão física, há também a ter em conta a escassez de alimentos e a sua constituição. Esta falta de nutrientes é o suporte para o conceito de «gene económico» apresentado por Neel e colegas em 1962¹³, onde se propõe que os indivíduos com um metabolismo mais económico conseguiriam converter mais facilmente calorias ingeridas em acumulação de gordura para serem utilizadas em períodos de falta de alimentos¹⁴. Em contrapartida, uma redução no aporte energético causaria um conjunto de respostas metabólicas, endocrinológicas, fisiológicas e bioquímicas que são visíveis em estados de má nutrição ou de jejum prolongado, sendo um dos exemplos mais conhecidos a utilização de aminoácidos para o processo metabólico de neoglucogénese no fígado¹⁵. Este tipo de modificação do organismo para responder a necessidades de regulação energética é também conhecido por «flexibilidade metabólica», que tanto assegura a sobrevivência do organismo em situações de excesso de nutrientes ou na escassez alimentar. Existe evidência que o conceito de «flexibilidade metabólica» para processos resultantes de ingestão de alimentos¹⁶ pode ser também observado no caso da realização de exercício físico¹⁷. De facto, o sedentarismo é um estado «anormal» para um genoma programado para responder a uma estimulação fisiológica e metabólica resultante da realização de exercício físico. Esta «flexibilidade metabólica», que a falta de prática de exercício físico pode, em parte, explicar, causa disfunções metabólicas que levam a eventuais doenças crônicas como diabetes tipo 2, aterosclerose, obesidade, hipertensão, cancro, etc. A atividade física regular era uma parte integral na vida quotidiana dos nossos antepassados¹⁸, e fósseis de homínidos caçadores-coletores mostram que esses indivíduos eram mais musculados e fortes que membros de sociedades pós-revolução agrícola¹². Em sociedades modernas, o «atual» ser humano, encontra-se numa situação de risco por continuar a ter um código genético que favorece o armazenamento de energia numa época onde existe um acesso fácil a uma abundância de alimentos¹⁴, criando assim uma acumulação de massa gorda que não é utilizada como fonte energética. Pode ser que, tal como parece existir um fenótipo economicista a nível

da acumulação de energia, possa também existir um fenótipo de exercício. Quando o sedentarismo é a normalidade, existe uma regulação negativa deste fenótipo que se associa ao fenótipo economicista. Esta conjugação facilita o aparecimento de condições como a síndrome metabólica.

O «fenótipo de exercício»

A condição de inatividade física pode muito facilmente ultrapassar uma situação de ausência de risco para desenvolver complicações metabólicas e criar patofisiologias, uma vez que o nosso organismo está programado para ter um metabolismo mais saudável em ausência de atividade física. Devido à instalação do sedentarismo, alguns processos metabólicos tal como a oxidação de substratos pode-se tornar menos eficiente, com disfunções nos processos de homeostase programados para promoção de estados saudáveis¹⁹. James Neel, em 1999²⁰, descreveu o «síndrome da disrupção da homeostase genética» devido a prolongados períodos de inatividade física, que é contrário a um balanço energético desejado. A inatividade física pode conduzir a uma perda de aptidão física resultante de uma disfunção genética, não por causa da uma deficiência do gene, mas devido a uma falta de interação da atividade física com o gene. Em modelos animais que são sujeitos a uma carga externa conducente a hipertrofia muscular observam-se aumento de RNA mensageiro (RNAm) responsável pela síntese de actina assim como um aumento da síntese proteica miofibrilar²¹. Igualmente, é observado um aumento da quantidade de proteína miofibrilar²². Um dos reguladores mais conhecidos a nível do gene promotor da α -actina muscular é o elemento responsivo no soro 1 (SRE1)²³. Em músculos sujeitos a trabalho de força com o objetivo de hipertrofia, a deleção do SRE1 diminui a atividade do promotor de α -actina²². Alterações no músculo-esquelético durante treino com cargas adicionais são resultantes igualmente de um aumento na tradução do RNAm provocando um ambiente propício para o aumento de produção de novas proteínas. Este aumento de tradução é provavelmente sinalizado pela enzima p70^{S6K} que é responsável pelo aumento da síntese proteica²⁴. Outros tipos de solicitação física, como é o caso de trabalho de flexibilidade podem também ter efeitos a nível de transcrição genética, como por exemplo, aumentos de isoformas de RNAm resultantes em síntese de fatores de crescimento insulínico tipo I (IGF-1) dentro de fibras musculares²⁵ ou de péptidos tipo IGF-1 no tecido muscular²⁶. Existem assim observações suficientes para desenvolver a hipótese que o exercício físico faz parte de um património genético favorável para o desenvolvimento de aptidão física, e que esse exercício físico deve ser regular de forma a «ativar» esse fenótipo de exercício.

Efeitos da inatividade física – resistência à insulina

A inatividade física aumenta o risco de desenvolver diabetes tipo 2 em sujeitos com peso considerado saudável²⁷. O efeito protetor da atividade física parece ser mediado por uma melhoria na sensibilidade à insulina que se relaciona com variáveis metabólicas como o colesterol presente nas lipoproteínas de alta densidade (HDL-C), e a trigliceridemia²⁸. Está estabelecido que a normalização da glicémia depois de uma refeição, com o concomitante controlo da concentração de insulina sérica, acontece de uma forma mais lenta em sujeitos anteriormente ativos que se tornaram sedentários²⁹ ou que estiveram acamados³⁰. Assim, podemos verificar que o sedentarismo pode ser um fator de desenvolvimento de diabetes tipo 2 uma vez que a inatividade física aumenta os períodos de hiperglicémia pós-prandial o que causa uma hiperinsulinemia prolongada. No caso de se desenvolver resistência à insulina, as células beta no pâncreas compensam essa mesma resistência com aumentos na produção de insulina até ao momento onde existe uma falência das células na sua função. O exercício contribui para

a sensibilidade à insulina primariamente com ações celulares que aumentam o número e atividade de transportadores de glucose³¹. O tecido músculo-esquelético é o tecido preferencial para a regulação da glicemia seja por mecanismos insulínicos ou insulino-independentes³². A primeira deficiência observável em pacientes com diabetes tipo 2 é a incapacidade do músculo de retirar glucose da circulação, deixando assim de ser uma das formas que o organismo tem para a regulação da glicemia^{33,34}. A resistência à insulina aumenta rapidamente após apenas alguns dias de inatividade física³⁵. A diminuição da ação da insulina após a cessação da prática de exercício é devida mais a uma diminuição da sensibilidade à insulina do que à resposta do pâncreas a necessidades de aumento de insulina. O efeito insulino-independente do exercício acontece devido à entrada de glucose na célula por causa de translocase de transportadores de glucose, especialmente a isoforma 4 (GLUT-4), a isoforma destes transportadores mais presente em células do tecido muscular. Estudos com mecanismos moleculares mostram que os sinais celulares que levam à entrada de glucose para as células do tecido muscular são diferentes se forem mediados pela presença de insulina na circulação ou por efeito do exercício³¹. Winder e Hardie apresentaram uma proposta de mecanismo para efeito do exercício na utilização de substratos energéticos^{36,37} nomeadamente através da regulação da AMP cinase (AMPK), uma proteína que regula o funcionamento da célula mediante a sua condição energética, e que tem efeitos múltiplos que se relacionam com aumentos da oxidação de ácidos gordos através de uma inativação da acetil-CoA carboxilase, ou com aumento da oxidação de glucose através da ativação da 5-aminimidazole-4-carboxamide-1- β -D-ribofuranoside que aumenta a expressão do RNAm para a produção de transportadores GLUT-4³⁸ com um aumento da síntese dos transportadores³⁹ em fibras musculares de ativação rápida. Em fibras de ativação mais lenta, ainda não existe um modelo experimental que explique totalmente quais os mecanismos para a entrada de glucose para dentro dessas células de forma insulino-independente. A evidência atual aponta para que não seja a AMPK responsável diretamente por esse processo durante o exercício. Outros mecanismos possíveis podem ser um aumento de Ca²⁺⁴⁰, proteína cinase C⁴¹, monóxido de azoto⁴² ou quantidade de glicogénio muscular⁴³. Independentemente do mecanismo, o sedentarismo causa uma diminuição na atividade celular que se observa durante a prática de exercício físico, o que se traduz por um aumento da resistência à insulina, diminuição da expressão e atividade dos transportadores de glucose, uma menor utilização da glucose como substrato energético o que causa aumentos da glicemia e insulinemia.

Efeitos da inatividade física – fatores de risco de doença cardiovascular

É consensualmente aceite que a inatividade física é um fator de risco para o desenvolvimento de doença coronária aumentando os fatores de risco lipídicos e não lipídicos da síndrome metabólica e pode ainda diminuir a capacidade cardiovascular e a circulação coronária⁴⁴. A atividade física regular reduz os níveis das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), aumenta a concentração de colesterol nas lipoproteínas de alta densidade (HDL) e, em algumas pessoas, diminui os níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL). São observadas também melhorias em valores de tensão arterial e de função endotelial⁴⁴. A doença cardiovascular foi a principal causa de morte primária nos EUA em 1998, tendo sido responsável por 949 619 mortes (41% do total de óbitos) com a inatividade física a ser um dos fatores que contribuem para esses valores de mortalidade. Num estudo que verificou os níveis de atividade física em enfermeiras e enfermeiros da Universidade de Harvard verificou-se que até 30% da doença coronária pode ser prevenida por 2h30min de marcha rápida por semana (acima de 5 km/h)^{8,45}. Com

prática de atividade física moderada cerca de 284 886 mortes teriam sido prevenidas (cerca de 12% de todas as mortes dos EUA)⁴⁶. Um dos locais fundamentais para entender o efeito da inatividade física é o endotélio. Conhecendo o funcionamento deste tecido e a sua importância para a saúde cardiovascular pode-se avaliar melhor qual o efeito da inatividade na função hemodinâmica. Existe evidência que a disfunção endotelial é o evento primário no desenvolvimento de aterosclerose⁴⁷. De facto, avaliar a função endotelial passou a ter grande importância para a deteção prévia de doença cardiovascular⁴⁸. Os dados atuais apontam para o conceito de que a inatividade física produz disfunção endotelial, em parte, através da falta de estímulos pulsáteis na corrente sanguínea por causa de uma diminuição no estímulo para a vasodilatação (estímulo agudo) e no alargamento estrutural (crónico) que são adaptações comuns nos indivíduos fisicamente ativos⁴⁹. Além dos seus efeitos na corrente sanguínea, a inatividade física também aumenta a disfunção endotelial de forma indireta através da sua modulação de outras variáveis de natureza física e metabólica⁵⁰. Por exemplo, a obesidade e a resistência à insulina estão associadas com uma incapacidade de vasodilatação do endotélio⁵¹. Pacientes com diabetes de tipo 1 ou 2 possuem anormalidades significativas na função endotelial⁵⁰. Uma baixa concentração sérica das HDL está associada com disfunção vasomotora do endotélio⁵². Terapias com o objetivo de subir esses mesmos níveis podem melhorar essa mesma função independentemente dos níveis de LDL⁵³. A hipercolesterolemia, a diabetes tipo 2 e a hipertensão estão associadas a uma reduzida síntese e/ou uma maior degradação do monóxido de azoto vascular⁵⁴, o que reduz o diâmetro dos vasos. A redução da atividade vascular do monóxido de azoto também poderá desempenhar um papel fundamental no desenvolvimento da aterosclerose. O exercício diminui estes processos de doença através do aumento da produção dos níveis de monóxido de azoto nas células endoteliais⁵⁵. O treino de pacientes com doença coronária atenuou a contração dos vasos sanguíneos em resposta à acetilcolina através da melhoria da vasodilatação do endotélio nos vasos coronários⁵⁶. A inatividade física diminui os níveis de produção de monóxido de azoto por não haver estímulo nos vasos, baixando, desta forma a expressão da sintase de monóxido de azoto⁴⁹. Estudos que utilizaram o exercício para recuperar de condições sedentárias têm mostrado uma série progressiva de adaptações iniciadas pelo monóxido de azoto⁵⁷ com maior capacidade de produção de vasodilatação e aumento da circunferência dos vasos⁵⁸. A realização de exercício físico por um indivíduo sedentário causa aumentos de velocidade e de pressão do sangue nas células do endotélio nos vasos sanguíneos, o que, por sua vez, aumenta os níveis de síntese de monóxido de azoto e na presença e difusão do gás a nível endotelial⁵⁷. Pensa-se que a vasodilatação produzida pelo exercício é mediada, em parte, por stress fisiológico⁵⁹. Células endoteliais em cultura quando expostas a uma maior circulação sanguínea tiveram aumentos dos níveis de RNAm de sintase de monóxido de azoto⁶⁰. Evidência mostra que a realização de exercício físico moderado durante quatro semanas aumentou o diâmetro arterial em jovens normotensos que eram sedentários⁶¹. Indivíduos sedentários têm uma rigidez arterial maior do que indivíduos treinados⁶²⁻⁶⁵. A capacidade aeróbia, níveis de colesterol total e níveis de LDL são correlacionados de forma independente com rigidez arterial em mulheres saudáveis que variavam em idade e estado de capacidade cardiovascular⁶⁵. A continuação de estímulos de atividade física aumenta o diâmetro vascular e este aumento, pensa-se, diminui a possibilidade de haver problemas homeostáticos⁵⁵. A inatividade física, por seu lado, diminui os níveis extracelulares de enzimas antioxidantes, o que aumenta o potencial dos oxidantes para degradarem os aumentos de monóxido de azoto induzidos pelo exercício. Assim, a inatividade física está associada com uma

expressão reduzida de sintase de monóxido de azoto e de enzimas antioxidantes a nível extracelular, menor vasodilatação, maior stress oxidativo e, maior disfunção endotelial⁶⁶.

Efeitos da inatividade física – hiperlipémia

A ação e regulação da lipoproteína lipase (LPL) tem sido de grande auxílio para um entendimento de como se desenvolvem condições que contribuem para o aparecimento de doenças crónicas, tais como a hipertrigliceridémia, a hipercolesterolemia e a obesidade. Vários estudos avaliaram as alterações metabólicas resultantes de uma alteração na expressão enzimática e função da LPL. A atividade reduzida da LPL está associada com aumentos da trigliceridémia⁶⁷⁻⁶⁹, níveis reduzidos de colesterol nas HDL^{67,68}, hipertensão⁷⁰, dislipidémia induzida por diabetes⁷¹ e síndrome metabólica^{72,73}. Em contrapartida, efeitos positivos de uma maior expressão e atividade da LPL têm sido observados na prevenção de obesidade⁷⁴ e resistência à insulina^{74,75}. A LPL é um membro da família genética das lipases de triglicéridos, onde se inclui igualmente a lipase hepática, lipase pancreática e lipase endotelial. A LPL é sintetizada nas células parenquimatosas do coração, assim como no músculo-esquelético, tecido adiposo branco e castanho e no endotélio. A regulação da LPL tem sido utilizada para compreender como é que diferentes tecidos, mas principalmente o músculo-esquelético e o adiposo, contribuem para o desenvolvimento ou prevenção e tratamento de doenças metabólicas. Sabe-se que o exercício e a inatividade física têm ações diferentes que ajudam a entender qual a ação da LPL a nível dos processos metabólicos. A ligação direta entre a inatividade física e a regulação da LPL tem sido estudada recentemente^{69,76}, e tem levantado pistas para a possibilidade de outros processos metabólicos serem explicados igualmente por diminuições na prática de exercício ou até mesmo sedentarismo. Um aumento da expressão e atividade da LPL tem sido observada em estudos com programas de exercício de curta duração^{77,78}, sendo que esse aumento de expressão e atividade traduz-se em expressão genética do RNAm da LPL, e quando o estímulo da prática de exercício cessa, também a expressão da LPL diminui, o que suporta a ideia que o efeito do exercício na transcrição genética é transitório e direto⁷⁷. Estudos com ratos mostram que a maior parte da atividade da LPL em músculos de constituição mais oxidativa perde-se no final de apenas um dia de inatividade. A atividade da enzima começa a diminuir quatro horas depois do final de uma sessão de exercício e ao final de dezoito horas parece voltar a valores basais, com diminuições significativas na remoção dos triglicéridos da circulação e com diminuições nas concentrações de HDL⁶⁸. Num estudo liderado por Hamilton, a introdução do inibidor do fator de transcrição da actomiosina D mostrou que a causa da diminuição da atividade da LPL durante inatividade pode acontecer devido a um aumento na transcrição de outros genes que rapidamente «desligam» a LPL funcional que é encontrada no endotélio capilar. Em contrapartida, na presença do estímulo de exercício, a atividade da LPL é restaurada nas quatro horas a seguir à atividade física de baixa intensidade⁶⁸. Uma questão de grande importância para compreender o funcionamento da fisiologia da inatividade é entender se o efeito que o exercício tem sobre o organismo é centralizado num caminho metabólico, ou se é um efeito generalizado. Em estudos com programas de exercício, vê-se um efeito múltiplo, nomeadamente, diminuição da trigliceridémia, diminuição da glicemia e da insulinémia, quando o exercício é realizado quatro horas, ou doze horas antes de uma refeição quando comparado com a ausência de exercício⁷⁹. Este estilo de observação leva a concluir que o efeito tempo entre sessões de exercício é de grande importância. Há medida que o efeito da sessão de exercício desaparece no tempo, e o sedentarismo se instala, há uma diminuição da ação do exercício físico a nível da sinalética molecular responsável pela expressão e ativação da LPL. Igualmente, devido à ausência de gasto energético

proveniente da prática de exercício físico, a utilização de substratos energéticos derivados da utilização de gordura fica diminuída, particularmente a oxidação de ácidos gordos resultantes da hidrólise de triglicéridos tanto no músculo-esquelético como no adipócito. Esta diminuição de utilização de ácidos gordos para combustível metabólico causa também aumentos da trigliceridemia através de um aumento da produção de VLDL pelo fígado que transportam para a circulação os triglicéridos de origem hepática.

Inatividade – processos inflamatórios

Na última década tem vindo a ser explorado com cada vez mais interesse o impacto que a inatividade tem ao nível do processo inflamatório generalizado que se sabe estar na base de muitas das doenças tanto metabólicas (resistência à insulina, diabetes tipo 2, síndrome metabólica) como cardiovasculares (hipertensão, aterosclerose)⁸⁰. O excesso de peso e a obesidade têm por base um processo inflamatório iniciado com o aumento das reservas de tecido adiposo com hipertrofia e hiperplasia do tecido adiposo que leva à produção tanto pelos próprios adipócitos como da matriz extracelular que o envolve, de várias moléculas pró-inflamatórias que levam ao desenvolvimento de um processo inflamatório sistémico de baixo grau⁸⁰⁻⁸⁴. A maioria das moléculas produzidas são na verdade primariamente libertadas por outras células que não os adipócitos, presentes no estroma vascular, como é o caso dos macrófagos. Em situação de excesso de peso e obesidade existe uma acumulação destes no tecido adiposo tanto por quimiotaxia e infiltração, como por conversão de pré-adipócitos em macrófagos^{6,85-88}. Dentro destas «adipocinas» de sinalização autócrina, parácrina e endócrina incluem-se várias interleucinas (IL-6, 8, 18, fator de necrose tumoral α (TNF- α), moléculas promotoras da quimiotaxia de monócitos (MCP-1), marginação e adesão celular e vascular (ICAM-1, VCAM-1)^{81-84,89-91}. Processos inflamatórios refletem-se também em aumento dos níveis de proteína-C reativa (PCR)^{80,81,90,91}, entre outras proteínas de fase aguda (PAI-1, Inibidor do Ativador do Plasminogénio tipo 1, SAA, amiloide sérica A). Na obesidade está também aumentada a produção de leptina^{83,84,89,90}, havendo também um decréscimo da expressão de adiponectina e consequentemente das suas propriedades anti-inflamatórias, antiaterogénicas e promoção da sensibilidade à insulina^{92,93}. Estudos têm verificado que o estado inflamatório diminui com o decréscimo da massa de tecido adiposo, tanto pela alteração de estilos de vida que incluem a alteração da dieta e aumento da prática de exercício físico, como através da via cirúrgica (cirurgia bariátrica e lipoaspiração)^{80,83,91}. Igualmente, tem-se verificado uma correlação entre os níveis de atividade física praticada (número de sessões no mês anterior) com valores mais baixos de inflamação sistémica⁹⁴. Contudo não se conhecem ainda os mediadores fisiológicos pelos quais se estabelecem estas relações. Sabe-se que com o aumento da capacidade aeróbia aumenta o dispêndio energético o que influencia diretamente e promove a diminuição do peso e diminuição da percentagem de massa gorda. No entanto existem alguns estudos que demonstram a diminuição da inflamação sem a diminuição significativa destes parâmetros antropométricos. Em estudos com indivíduos com uma prática regular de exercício físico, apesar de não terem beneficiado de uma diminuição do peso, verificou-se a diminuição dos níveis de PCR, IL-6 e IL-18⁹⁵⁻⁹⁷. No entanto estes estudos não são conclusivos, uma vez que apresentam amostras pequenas e foram desenvolvidos com indivíduos que apresentam patologias com níveis de inflamação elevados (diabetes tipo 2, idade avançada e claudicação intermitente). Kondo e colegas variando apenas o exercício físico (nutrição controlada) verificaram que a prática promove a diminuição dos níveis de PCR, leptina e TNF- α , bem como o aumento da adiponectina, em mulheres obesas⁹⁸. Estudos em indivíduos idosos verificaram que o exercício diminuiu em 16% os valores de IL-6 havendo diferenças significativas entre o grupo teste e o controlo, os de PCR em 32% (sem

diferenças significativas entre grupos no final) e uma redução de 12% nos valores de TNF- α ⁹⁹. Para além dos grupos de exercício, em muitos destes estudos está também presente um braço correspondente a alterações dos estilos de vida que compreendem a alteração dos hábitos alimentares (alguns estudos com dietas hipocalóricas, outros apenas com ajuste nutricional e aconselhamento) e de exercício físico. Como é natural para estes casos, praticamente todos os estudos apresentam resultados coincidentes, verificando-se uma diminuição significativa dos valores de inflamação sistémica. O estadió de inflamação generalizada reflete-se na prática pela interação com outros sistemas, como é o caso do cardiovascular. A ligação de causalidade existente entre os elevados níveis de colesterol sérico, principalmente de LDL, com a doença cardiovascular é amplamente conhecida¹⁰⁰. A aterosclerose, enquanto um dos fatores de risco para a DCV, depende significativamente dos níveis e tipo de lípidos em circulação, do stress oxidativo do meio, da ativação das células endoteliais e das plaquetas, da estabilidade das placas de ateroma e dos níveis de inflamação globais¹⁰¹. Focando a nossa atenção sobre o processo inflamatório global desencadeado pelo excesso de peso e obesidade, verifica-se que o eixo de comunicação entre o tecido adiposo e a DCV é estabelecido via marcadores de inflamação sintetizados pelo tecido adiposo. Este ambiente de maiores níveis de inflamação tanto locais como sistémicos é caracterizado por concentrações mais elevadas de citocinas e diversas substâncias quimiotáticas. A quimiotaxia, marginação e ativação consequente de neutrófilos, monócitos e células-T promove a formação e acumulação de células esponjosas nas paredes do endotélio que neste nível apresenta já níveis de disfunção elevados com a consequente influência na cascata de coagulação^{102,103}. Estes factos, em conjunto com níveis de stress oxidativos mais elevados (consequência da ativação e desgranulação dos leucócitos aderentes às células endoteliais)¹⁰³, levam-nos à identificação de indicadores «não tradicionais»¹⁰⁴ diretamente relacionados com o processo de DCV desenvolvimento da aterosclerose e sobre os quais o exercício exerce também uma ação positiva. Kullo, Kalenghi & Hensrud verificam uma correlação negativa entre o consumo máximo de oxigénio (VO₂máx) e a concentração de fibrinogénio e da contagem de leucócitos. Para os mesmos indicadores «não tradicionais», fibrinogénio e contagem de leucócitos, observam-se diferenças significativas entre grupos categorizados pelos níveis de aptidão aeróbia; baixa, média e elevada¹⁰⁵. Em indivíduos de meia idade, com excesso de peso/obesidade, após uma intervenção com exercício e dieta durante três semanas, verificou-se uma diminuição dos valores de PCR, moléculas de ativação endotelial e plaquetária (ICAM-1, SP-selectina), quimiotaxia e adesão de monócitos (diminuição da adesão; MIP-1 α , proteína de inflamação-1 α dos macrófagos; VCAM-1)¹⁰¹ no mesmo estudo verifica-se também uma diminuição dos produtos dos eventos descritos, quer a nível da diminuição do stress oxidativos (diminuição da presença de peróxido de hidrogénio, anião superóxido, e aumento da disponibilidade de monóxido de azoto) quer ao nível da diminuição do enzima MMP-9, metaloproteínase-9 da matriz (indicativo da estabilidade na placa de ateroma, pois degrada o colagénio e elastina da matriz da placa)¹⁰¹. Num estudo experimental de Hamburg e colegas (2007), no qual indivíduos saudáveis foram sujeitos a um protocolo de 5 dias de inatividade forçada (repouso em cama) comparado com um grupo de controlo que manteve a sua atividade normal, verificou-se uma diminuição do diâmetro basal da artéria braquial e diminuição da vasodilatação mediada pelo fluxo sanguíneo¹⁰⁶.

Conclusões

A palavra «sedentário» deriva da palavra latina «*sedentarius*», que significa «aquele que se senta.» Sedentarismo é considerado como a ausência de uma atividade física igual ou maior a 30 minutos de

atividade de intensidade moderada. Esta é a definição consensual por parte do Colégio Americano de Medicina Desportiva (ACSM) que recomenda «a acumulação de pelo menos 30 minutos de atividade de intensidade moderada de preferência todos os dias da semana». No entanto, começam a surgir autores que acham importante uma melhor caracterização de sedentarismo, sendo que se argumenta que atividade física de baixa ou muita baixa intensidade não deve fazer parte da caracterização de «sedentário»¹⁰⁷. Indivíduos que se envolvem em programas que obtenham os objetivos da ACSM ou seja, o suficiente para gastar 200 calorias por dia em atividade física, têm uma elevada probabilidade de não desenvolver complicações metabólicas. E esse deve ser o objetivo primário dos agentes de saúde envolvidos no processo de melhoria da qualidade de vida dos cidadãos. No entanto, não são essas as tendências que se observam na sociedade moderna, onde não só a prevalência da prática de exercício físico não está a aumentar como a promoção dos benefícios da prática de exercício não é suficiente para motivar o cidadão menos informado. De alguma forma, o próprio mundo académico também contribuiu para o estabelecimento de uma ideia que o sedentarismo deve ser considerado como uma «condição controlo» em estudos sobre benefícios de exercício. O «grupo de controlo» é sempre a bitola por onde se avalia qual a ação da intervenção experimental, seja exercício físico só por si ou em conjugação com uma qualquer outra variável (como por exemplo, dieta). A pergunta que se coloca é, não deve ser a condição de exercício regular a condição «normal»? A condição com que devem ser comparados comportamentos que são prejudiciais à saúde metabólica e ao funcionamento fisiológico ótimo? A prática de exercício físico com o concomitante aproveitamento de património genético do ser humano, assim como a flexibilidade metabólica e a maquinaria celular, deve ser considerado como uma terapia a utilizar nas fases de prevenção de doença: primária, de forma a impedir o aparecimento das doenças crónicas, secundária, de forma a fazer uma intervenção antes da condição de doença se instalar, e até mesmo numa fase terciária, servindo de terapia para impedir o desenvolvimento da condição de doença, e até mesmo reverter essa condição, algo que tem sido demonstrado repetidamente em pacientes com diferentes problemas de saúde e que participam em programas de exercício físico, ou que simplesmente aumentam o tempo em atividade física.

Neste artigo, quisemos fazer o argumento que os benefícios do exercício e da atividade física não são completamente explorados, devido a uma perceção (errada) que o sedentarismo é um estado natural para o organismo humano, acompanhado de uma ideia que a prática de exercício ajuda a resolver problemas que acontecem independentemente dessa condição de sedentarismo. É aqui que reside o principal problema. É a inatividade física que na maior parte dos casos causa a expressão genética que será a principal causa para o desenvolvimento das doenças. Na ausência da prática de exercício, existe um subaproveitamento do fenótipo «normal», ou seja, um fenótipo onde os nossos genes se encontram em estado ótimo para promover um estado saudável, para um fenótipo pré-clínico, ou até mesmo clínico de expressão de condições de doenças crónicas. Assim, estaremos mais próximos de entender a extensão do problema da epidemiologia das doenças ditas de sociedades desenvolvidas, se consideramos a inatividade como um fator direto para o aparecimento e desenvolvimento de doenças crónicas e não um fator auxiliar. À medida que a medicina e as disciplinas relacionadas com o estudo do corpo humano avançam para um mundo onde o genoma passará a ser uma das disciplinas de estudo para o diagnóstico e tratamento de doenças, importará conhecer melhor qual o efeito da fisiologia do exercício a nível do funcionamento dos genes, células, tecidos, e interações que possam existir com outros comportamentos como, ingestão alimentar, hábitos nocivos, questões emocionais, medicação, etc. Estes efeitos podem ser medidos através de respostas hormonais, expressões enzimáticas, produção proteica entre outras. Esse raciocínio pode ser

estendido agora para a fisiologia da inatividade, onde esses mesmos indicadores podem ser a evidência de uma ausência de ativação de genes, com resultado em sinalética química não ótima, que por sua vez causa um funcionamento celular ineficiente com problemas associados a esse mau funcionamento, tais como, resistência à insulina, hiperlipidémia, inflamação, com os efeitos nefastos sobejamente conhecidos. Nesta revisão quisemos apresentar o conceito de fisiologia da inatividade, e como esta disciplina de estudo deve ser cada vez mais apreciada e desenvolvida.

Bibliografia

- Hoffman C, Rice D, Sung HY. Persons with chronic conditions. Their prevalence and costs. *JAMA*. 1996;276:1473-9.
- Jorge Z, Nobre A, Castro J. Prevalência de diabetes mellitus tipo 1 em Portugal, 1995-1999. *Acta Med Port*. 2003;16:251-3.
- do Carmo I, Dos Santos O, Camolas J, Vieira J, Carreira M, Medina L, et al. Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005. *Obes Rev*. 2008;9:11-9.
- Abreu A, Bettencour TN, Fontes P. Panorama Nacional de Reabilitação Cardíaca em 2007-2009. *Rev Port Cardiol*. 2010;29:545-58.
- Eurobarometer Sport and Physical Activity. Em: Directorate General Education and Culture. TNS Opinion & Social. Brussels, Belgium 2010. 9-16.
- Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001;345:790-7.
- Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med*. 2000;343:16-22.
- Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1999;341:650-8.
- Colditz GA, Cannuscio CC, Frazier AL. Physical activity and reduced risk of colon cancer: implications for prevention. *Cancer Causes Control*. 1997;8:649-66.
- Hahn RA, Teutsch SM, Rothenberg RB, Marks JS. Excess deaths from nine chronic diseases in the United States. *JAMA*. 1986;264:2654-9.
- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 2000;13:78-85.
- Eaton SB, Konner M, Shostak M. Stone agers in the fast lane: chronic degenerative diseases in evolutionary perspective. *Am J Med*. 1988;84:739-49.
- Neel JV. Diabetes Mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress". *Am J Hum Genet*. 1962;14:353-62.
- Wendorf M, Goldfine ID. Archaeology of NIDDM. Excavation of the "thrifty" genotype. *Diabetes*. 1991;40:161-5.
- Shetty PS. Adaptation to low energy intakes: the responses and limits to low intakes in infants, children and adults. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53:S14-S33.
- Elia M, Stubbs RJ, Henry CJ. Differences in fat, carbohydrate, and protein metabolism between lean and obese subjects undergoing total starvation. *Obes Res*. 1999;7:597-604.
- Holloszy JO, Booth FW. Biochemical adaptations to endurance exercise in muscle. *Annu Rev Physiol*. 1976;38:273-91.
- Cordain L, Gotshall RW, Eaton SB, Eaton SB3rd. Physical activity, energy expenditure and fitness: an evolutionary perspective. *Int J Sports Med*. 1998;19:328-35.
- Booth FW, Chakravarthy MV, Gordon SE, Spangenburg EE. Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy. *J Appl Physiol*. 2002;93:3-30.
- Neel JV. The "thrifty genotype" in 1998. *Nutr Rev*. 1999;57:S2-S9.
- Laurent GJ, Sparrow MP, Millward DJ. Turnover of muscle protein in the fowl. Changes in rates of protein synthesis and breakdown during hypertrophy of the anterior and posterior latissimus dorsi muscles. *Bioch J*. 1978;176:407-17.
- Carson JA, Yan Z, Booth FW, Coleman ME, Schwartz RJ, Stump CS. Regulation of skeletal alpha-actin promoter in young chickens during hypertrophy caused by stretch overload. *Am J Physiol*. 1995;268:C918-924.
- Lee TC, Shi Y, Schwartz RJ. Displacement of BrdUrd-induced YY1 by serum response factor activates skeletal alpha-actin transcription in embryonic myoblasts. *Proc Natl Acad Sci*. 1992;89:9814-8.
- Baer K, Esser K. Phosphorylation of p70(S6k). correlates with increased skeletal muscle mass following resistance exercise. *Am J Physiol Cell Phys*. 1999;276:C120-127.
- McKoy G, Ashley W, Mander J, Yang SY, Williams N, Russell B, et al. Expression of insulin growth factor-1 splice variants and structural genes in rabbit skeletal muscle induced by stretch and stimulation. *J Physiol*. 1999;516:583-92.
- Adams GR, Haddad F, Baldwin KM. Time course of changes in markers of myogenesis in overloaded rat skeletal muscles. *J Appl Physiol*. 1999;87:1705-12.
- Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, et al. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA*. 1999;282:1433-9.
- James RW. Diabetes and other coronary heart disease risk equivalents. *Curr Opin Lipidol*. 2001;12:425-31.

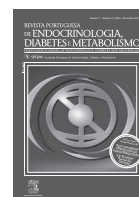
29. Heath GW, Gavin JR3rd, Hinderliter JM, Hagberg JM, Bloomfield SA, Holloszy JO. Effects of exercise and lack of exercise on glucose tolerance and insulin sensitivity. *J Appl Physiol.* 1983;55:512-7.
30. Lipman RL, Raskin P, Love T, Triebwasser J, Lecocq FR, Schnure JJ. Glucose intolerance during decreased physical activity in man. *Diabetes.* 1972;21:101-7.
31. Goodyear LJ, Kahn BB. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu Rev Med.* 1998;49:235-61.
32. Katz LD, Glickman MG, Rapoport S, Ferrannini E, DeFronzo RA. Splanchnic and peripheral disposal of oral glucose in man. *Diabetes.* 1983;32:675-9.
33. Kahn CR, Vicent D, Doria A. Genetics of non-insulin-dependent type-II diabetes mellitus. *Annu Rev Med.* 1996;47:509-31.
34. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev.* 1997;5:177-269.
35. Vukovich MD, Arciero PJ, Kohrt WM, Racette SB, Hansen PA, Holloszy JO. Changes in insulin action and GLUT-4 with 6 days of inactivity in endurance runners. *J Appl Physiol.* 1996;80:240-4.
36. Winder WW, Hardie DG. Inactivation of acetyl-CoA carboxylase and activation of AMP-activated protein kinase in muscle during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1996;270:E299-E304.
37. Winder WW. Energy-sensing and signaling by AMP-activated protein kinase in skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2001;91:1017-28.
38. Zheng D, MacLean PS, Pohnert SC, Knight JB, Olson AL, Winder WW, et al. Regulation of muscle GLUT-4 transcription by AMP-activated protein kinase. *J Appl Physiol.* 2001;91:1073-83.
39. Holmes BF, Kurth-Kraczek EJ, Winder WW. Chronic activation of 5'-AMP-activated protein kinase increases GLUT-4, hexokinase, and glycogen in muscle. *J Appl Physiol.* 1999;87:1990-5.
40. Hansen PA, Corbett JA, Holloszy JO. Phorbol esters stimulate muscle glucose transport by a mechanism distinct from the insulin and hypoxia pathways. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1997;273:E28-E36.
41. Wojtaszewski JF, Laustsen JL, Derave W, Richter EA. Hypoxia and contractions do not utilize the same signaling mechanism in stimulating skeletal muscle glucose transport. *Biochim Biophys Acta.* 1998;1380:396-404.
42. Balon TW, Nadler JL. Nitric oxide release is present from incubated skeletal muscle preparations. *J Appl Physiol.* 1994;77:2519-21.
43. Richter EA, Derave W, Wojtaszewski JF. Glucose, exercise and insulin: emerging concepts. *J Physiol.* 2001;535:313-22.
44. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of The third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of High blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
45. Hu FB, Stamper MJ, Colditz GA, Ascherio A, Rexrode KM, Willett WC, et al. Physical Activity and risk of stroke in women. *JAMA.* 2000;283: 2961-7.
46. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Boucard C, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA.* 1995;273:402-7.
47. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340: 115-26.
48. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J AM Coll Cardiol.* 1999;34:631-8.
49. Bowles DK, Woodman CR, Laughlin MH. Coronary smooth muscle and endothelial adaptations to exercise training. *Exercise Sport Sci Ver.* 2000;28: 57-62.
50. Abdu TA, Elhadd T, Pfeifer M, Clayton RN. Endothelial dysfunction in endocrine disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2001;12:257-65.
51. Arcaro G, Zamboni M, Rossi L, Turcato E, Covi G, Armellini F, et al. Body fat distribution predicts the degree of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23:936-42.
52. Zeiher AM, Schachlinger V, Hohnloser SH, Saurbier B, Just H. Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans. Elevated high density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis. *Circulation.* 1994;89:2525-32.
53. Evans M, Anderson RA, Graham J, Ellis GR, Morris K, Davies S, et al. Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2000;101:1773-9.
54. Li H, Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J Pathol.* 2000;190:244-54.
55. Kingwell BA. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB J.* 2000;14:1685-96.
56. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000;342:454-60.
57. McAllister RM, Laughlin MH. Short-term exercise training alters responses of porcine femoral and brachial arteries. *J Appl Physiol.* 1997;82:1438-44.
58. Kingwell BA, Berry KL, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. Arterial compliance increases after moderate-intensity cycling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1997; 273:H2186-H2191.
59. Cooke JP, Tsao PS. Go with the flow. *Circulation.* 2001;103:2773-5.
60. Nishida K, Harrison DG, Navas JP, Fisher AA, Dockery SP, Uematsu M, et al. Molecular cloning and characterization of the constitutive bovine aortic endothelial cell nitric oxide synthase. *J Clin Invest.* 1992;90:2092-6.
61. Cameron JD, Dart AM. Exercise training increases total systemic arterial compliance in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1994;266:H693-H701.
62. Mohiaddin RH, Underwood SR, Bogren HG, Firmin DN, Klipstein RH, Rees RS, et al. Regional aortic compliance studied by magnetic resonance imaging: the effects of age, training, and coronary artery disease. *Br Heart J.* 1989;62:90-6.
63. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation.* 1993;88:1456-62.
64. Kingwell BA, Cameron JD, Gillies KJ, Jennings GL, Dart AM. Arterial Compliance may influence baroreflex function in athletes and hypertensives. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1995;268: H411-H418.
65. Tanaka H, DeSouza CA, Seals DR. Absence of age related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:127-32.
66. Fukai T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, Cheng Y, Kojda G, Harrison DG. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. *J Clin Invest.* 2000;105:1631-9.
67. Herd SL, Kiens B, Boobis LH, Hardman AE. Moderate exercise, postprandial lipemia, and skeletal muscle lipoprotein lipase activity. *Metabolism.* 2001;50: 756.
68. Bey L, Hamilton MT. Suppression of skeletal muscle lipoprotein lipase activity during physical inactivity: a molecular reason to maintain daily low-intensity activity. *J Physiol.* 2003;551:673-82.
69. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Exercise physiology versus inactivity physiology: an essential concept for understanding lipoprotein lipase regulation. *Exerc Sport Sci Rev.* 2004;32:161-6.
70. Stump CS, Hamilton MT, Sowers JR. Effect of antihypertensive agents on the development of type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:796-806.
71. Shimada M, Ishibashi S, Gotoda T, Kawamura M, Yamamoto K, Inaba T, et al. Overexpression of human lipoprotein lipase protects diabetic transgenic mice from diabetic hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:1688-94.
72. Saiki A, Oyama T, Endo K, Ebisuno M, Ohira M, Koide N, et al. Preheparin serum lipoprotein lipase mass might be a biomarker of metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;76:93-101.
73. Komurcu-Bayrak E, Onat A, Poda M, Humphries SE, Acharya J, Hergenc G, et al. The S447X variant of lipoprotein lipase gene is associated with metabolic syndrome and lipid levels among Turks. *Clin Chim Acta.* 2007;383:110-5.
74. Jensen DR, Schlaepfer IR, Morin CL, Pennington DS, Marcell SM, et al. Prevention of diet-induced obesity in transgenic mice overexpressing skeletal muscle lipoprotein lipase. *Am J Physiol.* 1997;273: R683-R689.
75. Kitajima S, Morimoto M, Liu E, Koike T, Higaki Y, Taura Y, et al. Overexpression of lipoprotein lipase improves insulin resistance induced by a high-fat diet in transgenic rabbits. *Diabetologia.* 2004; 47:1202-9.
76. Zderic TW, Hamilton MT. Physical inactivity amplifies the sensitivity of skeletal muscle to the lipid-induced downregulation of lipoprotein lipase activity. *J Appl Physiol.* 2006;100:249-57.
77. Seip RL, Mair K, Cole TG, Semenkovich CF. Induction of human skeletal muscle lipoprotein lipase gene expression by short-term exercise is transient. *Am J Physiol.* 1997;272: E255-E261.
78. Hamilton MT, Etienne J, McClure WC, Pavey BS, Holloway AK. Role of local contractile activity and muscle fiber type on LPL regulation during exercise. *Am J Physiol.* 1998;275:E1016-E1022.
79. Silvestre R, Kraemer WJ, Quann EE, Seip RL, Maresh CM, Vingren JL, et al. Effects of exercise at different times on postprandial lipemia and endothelial function. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40:264-74.
80. Nicklas B, Beavers K. Exercise, weight loss and effects on inflammation. *Curr Cardio Risk Rep.* 2010;4:284-92.
81. Petersen A, Pedersen B. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol.* 2005;4:1154-62.
82. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006;17:4-12.
83. Ahima R. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity.* 2006;14(Suppl 5): 242S-249S.
84. Hansen D, Dendale P, Beelen M, Jonkers RA, Mullens A, Corluy L, et al. Plasma adipokine and inflammatory marker concentrations are altered in obese, as opposed to non-obese, type 2 diabetes patients. *Eur J Appl Physiol.* 2010;109: 397-404.
85. Charriere G, Cousin B, Arnaud E, Andre M, Bacou F, Penicaud L, et al. Preadipocyte conversion to macrophage – evidence of plasticity. *J Biol Chem.* 2003;278: 9850-5.
86. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112:1796-808.
87. Apovian CM, Bigornia S, Mott M, Meyers MR, Ulloor J, Gagua M, et al. Adipose macrophage infiltration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28:1654-9.
88. Gutierrez D, Puglisi M, Hasty A. Impact of increased adipose tissue mass on inflammation, insulin resistance, and dyslipidemia. *Curr Diab Rep.* 2009;9: 26-32.
89. Trayhurn P, Wood I. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr.* 2004;92:347-55.
90. Fain J. Release of inflammatory mediators by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily by the nonfat cells: a review. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010:1-21.

91. Tziomalos K, Dimitroula HV, Katsiki N, Savopoulos C, Hatzitolios AI. Effects of lifestyle measures, antiobesity agents, and bariatric surgery on serological markers of inflammation in obese patients. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:1-15.
92. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes.* 2003;52:942-7.
93. Simpson K, Singh M. Effects of exercise on adiponectin: a systemic review. *Obesity.* 2008;16:241-56.
94. Abramson J, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch Int Med.* 2002;162:1286-92.
95. Tisi PV, Hulse M, Chulakadabba A, Gosling P, Shearman CP. Exercise training for intermittent claudication: does it adversely affect biochemical markers of the exercise-induced inflammatory response? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997;14:344-50.
96. Kadoglou N, Iliadis F, Angelopoulou N. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Rehabil.* 2007;14:837-43.
97. Nicklas BJ, Hsu FC, Brinkley TJ, Church T, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Exercise training and plasma C-reactive protein and interleukine-6 in the elderly. *J Am Geriatrics Soc.* 2008;56:2045-52.
98. Kondo T, Kobayashi I, Murakami M. Effect of exercise on circulating adipokine levels in obese young women. *Endocr J.* 2006;53:189-95.
99. Larsen AI, Aukrust P, Aarsland T, Dickstein K. Effect of aerobic exercise training on plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2001;88: 805-8.
100. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR); Council on Cardiovascular Nursing; European Association for Study of Diabetes (EASD); International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe); European Stroke Initiative (EUSI); International Society of Behavioural Medicine (ISBM); European Society of Hypertension (ESH); European Society of General Practice/Family Medicine (ESGP/FM/WONCA); European Heart Network (EHN). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab.* 2007;14 (Suppl 2):E1-E40.
101. Roberts CK, Won D, Pruthi S, Kurtovic S, Sindhu RK, Vaziri ND, et al. Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors. *J Appl Physiol.* 2006;100:1657-65.
102. Apovian CM, Bigornia S, Mott M, Meyers MR, Ulloor J, Gagua M, et al. Adipose tissue macrophage infiltration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:1654-9.
103. Puddu P, Puddu GM, Cravero E, De Pascalis S, Muscari A. The emerging role of cardiovascular risk factor-induced mitochondrial dysfunction in atherogenesis. *J Biomed Sci.* 2009;16:112.
104. Church TS, Finley CE, Earnest CP, Kampert JB, Gibbons LW, Blair SN. Relative associations of fitness and fatness to fibrinogen, white blood cell count, uric acid and metabolic syndrome. *Int J Obes.* 2002;26:805-13.
105. Kullo I, Khaleghl M, Henrud D. Markers of inflammation are inversely associated with VO₂max in asymptomatic men. *J Appl Physiol.* 2007;102:1374-9.
106. Hamburg NM, McMackin CJ, Huang AL, Shenouda SM, Widlansky ME, Schulz E, et al. Physical inactivity rapidly induces insulin resistance and microvascular dysfunction in healthy volunteers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27: 2650-6.
107. Pate R, O'Neill J, Lobelo F. The evolving definition of "sedentary". *Ex Sport Sci Rev.* 2008;36:173-8.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Revisão

Preservação da fertilidade na mulher com cancro

Maria João Matos^{a,b,*}, Isabel Torres^c, Sónia Sousa^d, Paula Freitas^{a,b}, Davide Carvalho^{a,b}

^aServiço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

^bFaculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

^cServiço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia, Porto, Portugal

^dUnidade de Medicina da Reprodução, Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

INFORMAÇÃO DO ARTIGO

História do artigo:

Recebido a 30 de julho de 2012

Aceite a 20 de outubro de 2012

Palavras-chave:

Preservação da fertilidade

Cancro

Embriões

Ovócitos

RESUMO

O aumento da sobrevivência das crianças e adultos jovens com cancro faz com que haja cada vez mais sobreviventes em idade reprodutiva, o que implica que a preservação da fertilidade seja uma questão cada vez mais valorizada tanto pelos doentes como pela comunidade científica. Apesar da reconhecida importância da discussão atempada com os doentes do risco de infertilidade associado ao cancro e ao tratamento antineoplásico, várias são as barreiras que fazem com que mais de metade dos oncologistas não aborde ainda por rotina estas questões. A criopreservação de embriões é o método mais bem estabelecido para preservar a fertilidade de doentes oncológicas, mas tem limitações bem reconhecidas, como a necessidade de estimulação prévia com gonadotrofinas e a de utilização de gametas masculinos. A criopreservação de ovócitos garante a liberdade reprodutiva da mulher, uma vez que não implica que haja um parceiro nem o recurso a um banco de esperma. Importantes desenvolvimentos técnicos nesta área, como protocolos de desidratação para diminuição do stress osmótico e crioferramentas para preservação de ovócitos, bem como o recurso a injeção intracitoplasmática (ICSI), com melhoria das taxas de fertilização, contribuíram para os avanços na sua implementação. A criopreservação de tecido ovárico tem como vantagem não necessitar de estimulação hormonal prévia, não impondo atrasos no início do tratamento antineoplásico. Poderá ser proposta a mulheres selecionadas, idealmente inseridas em protocolos de investigação clínica. Os agonistas da GnRH são utilizados em vários centros durante a quimioterapia, mas a sua eficácia na preservação da função ovárica e da fertilidade é muito controversa. Os dados até agora disponíveis não mostram aumento da incidência de malformações congénitas na descendência dos sobreviventes de cancro. Particular atenção deverá ser dada a mulheres submetidas a irradiação pélvica, por risco aumentado de abortamento, parto pré-termo e baixo peso ao nascimento, e a mulheres submetidas a irradiação torácica ou a tratamento com antraciclina, pelo risco de miocardiopatia. A existência de uma equipa multidisciplinar, constituída por oncologistas e outros clínicos envolvidos no tratamento de doentes com cancro, especialistas em Medicina da Reprodução (como ginecologistas, geneticistas, endocrinologistas), psicólogos, entre outros, permitirá ajudar a mulher a preservar a sua fertilidade de forma tão eficaz e atempada quanto possível, sem colocar em risco o sucesso do tratamento antineoplásico.

©2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos os direitos reservados.

*Autor para correspondência.

Correio electrónico: matos.mjd@gmail.com (M.J. Matos).

Fertility preservation in female cancer patients

ABSTRACT

Keywords:

Fertility preservation
Cancer
Embryos
Oocytes

The increased survival rates in childhood and young adulthood cancer have resulted in a parallel rise in survivors of reproductive age. Accordingly, fertility preservation is an increasingly valued issue by patients and the scientific community. Despite the recognized importance of timely discussion with the patient about the infertility risk associated with cancer and anticancer treatment, there are several barriers that may explain why more than half the oncologists do not routinely address these issues further. Embryo cryopreservation is a well established method to preserve fertility in cancer patients, but the need for prior stimulation with gonadotrophins and the use of male gametes are recognized limitations. Oocyte cryopreservation guarantees women's reproductive autonomy, since it does not imply a partner or a sperm donor. Important technical developments in this area, along with improvement in fertilization rates with intracytoplasmic injection (ICSI), contributed to the progress in its implementation. Ovarian tissue cryopreservation has the advantage of not requiring prior hormonal stimulation, without imposing delays to the beginning of anticancer treatment. It may be offered to selected women, ideally integrated in clinical research protocols. GnRH agonists are used in various centers during chemotherapy, but their effectiveness in the preservation of ovarian function and fertility is controversial. Data so far available show no increased incidence of congenital malformations in the offspring of cancer survivors. Particular attention should be given to women undergoing pelvic irradiation, as there is an increased risk of miscarriage, preterm delivery and low birth weight, as well as to women undergoing thoracic irradiation or anthracycline treatment, for the risk of cardiomyopathy. A multidisciplinary team consisting of oncologists and other clinicians involved in cancer treatment, reproductive medicine specialists (as gynecologists, geneticists, endocrinologists), psychologists, among others, will help women to preserve their fertility as efficiently and timely as possible, without jeopardizing the success of anticancer treatment.

©2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

Nas duas últimas décadas tem-se assistido a um aumento significativo das taxas de sobrevivência dos doentes com cancro, particularmente no que diz respeito a neoplasias que afetam crianças e jovens adultos. Consequentemente, questões de qualidade de vida como a preservação da fertilidade são cada vez mais valorizadas.

Um em cada 570 indivíduos com idades entre os 20 e os 34 anos sobreviveu a um cancro diagnosticado na infância ou adolescência¹, e vários estudos têm vindo a demonstrar a importância dada pelos sobreviventes à possibilidade de maternidade e paternidade biológicas²⁻⁴.

Inquéritos efetuados a sobreviventes de cancro identificaram um aumento de stress emocional naqueles que ficaram inférteis pelo tratamento antineoplásico³⁻⁸.

A *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e a *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) recomendam que o doente seja informado do risco de infertilidade associado ao tratamento antineoplásico, bem como das opções disponíveis para preservação da fertilidade. Este assunto deve ser discutido o mais precocemente possível após o diagnóstico, e sempre antes do início de terapêutica gonadotóxica^{9,10}. A preservação da fertilidade deve ser individualizada. A melhor abordagem depende do tipo de tratamento gonadotóxico, tempo disponível, idade da doente, tipo de doença neoplásica, e da existência ou não de parceiro⁹. É de realçar a inexistência de ensaios clínicos aleatorizados com grande número de doentes ou de estudos com longas catamneses para avaliar os possíveis impactos dos tratamentos da fertilidade nos sobreviventes de cancro.

Barreiras na abordagem da preservação da fertilidade com o doente oncológico

Apesar destas recomendações, mais de 50% dos oncologistas reconhecem não abordar por rotina o tema da fertilidade com os seus doentes em idade reprodutiva. Várias são as barreiras

identificadas, nomeadamente: a atualização insuficiente, por parte dos oncologistas e restantes clínicos envolvidos no tratamento destes doentes, em relação aos métodos disponíveis para preservação da fertilidade, em parte pela falta de ligação às equipas de Medicina da Reprodução; pelas características do doente (prognóstico, sexo, idade, status parental, estado civil, capacidade financeira, orientação sexual, infeção VIH); pelo impacto negativo da doença; pela perceção da fertilidade como questão «menor»; pelo receio de agravamento do prognóstico devido ao atraso no início do tratamento a que alguns métodos de preservação de fertilidade se poderão associar; assim como por questões éticas e legais, como a utilização póstuma de gâmetas ou embriões e a preservação de fertilidade em doentes menores.

Risco de infertilidade no doente oncológico

Apesar do papel causal amplamente reconhecido do tratamento antineoplásico – quimioterapia, radioterapia e cirurgia – na infertilidade futura dos doentes oncológicos, o cancro *per se* tem sido apontado também como tendo um potencial efeito negativo sobre a fertilidade¹¹⁻¹⁶. É ainda de referir que o adiamento generalizado da maternidade / paternidade a que hoje se assiste, associado ao atraso imposto pela doença oncológica, faz com que a idade seja também um fator *etiológico* importante nestes doentes, tal como na restante população.

Cancro per se e infertilidade

No homem com cancro do testículo ou neoplasias hematológicas foram demonstradas taxas significativamente mais elevadas de azoospermia prévia ao tratamento antineoplásico do que em controlos, pelo que parece haver um efeito negativo daqueles tipos de cancro *per se* sobre a fertilidade¹¹⁻¹⁵. O efeito da doença sobre a fertilidade está menos bem comprovado em mulheres. Recentemente, em gâmetas de mulheres com linfoma de Hodgkin foram demonstradas pela primeira vez lesões significativas antes do tratamento.

O córtex do ovário destas mulheres foi comparado com o córtex de ovário de mulheres controlo (não tratadas, sem linfoma de Hodgkin). O exame histológico do córtex ovárico fresco mostrou que, nas doentes com linfoma de Hodgkin, os folículos apresentavam uma presença incomum de vacúolos claros quando comparados com grupo controlo (73,7% versus 5,7%). Ficou ainda demonstrado que os pequenos vacúolos se fundiam em grandes vacúolos autofágicos. A percentagem de folículos vacuolizados foi maior em doentes em estágio mais avançado e maior volume tumoral¹⁶.

Infertilidade associada ao tratamento antineoplásico na mulher

As lesões resultantes da quimioterapia no ovário são dependentes do fármaco e da dose utilizada, bem como da idade no tratamento. Doses progressivamente menores produzem falência ovárica à medida que avança a idade da mulher. A irradiação corporal total, abdominal ou pélvica pode causar lesão ovárica e uterina dependendo da dose de radiação, fracionamento e idade no tratamento. A elevação da FSH é atualmente o indicador bioquímico mais bem validado de insuficiência ovárica¹⁰. Duas determinações de FSH em níveis menopausicos, com pelo menos um mês de intervalo, associadas a oligomenorreia ou amenorreia e a níveis baixos de estrogénios são fortemente sugestivos de falência ovárica. Contudo, nos últimos anos, a hormona antimulleriana tem sido considerada um indicador mais preciso da reserva ovárica do que a FSH¹⁷, tendo sido demonstrada a sua utilidade em mulheres submetidas a quimioterapia e radioterapia¹⁸⁻²⁰.

A maioria dos fármacos antineoplásicos atua sobre as células em divisão, pelo que afeta de forma preferencial as células da granulosa e da teca do ovário relativamente aos ovócitos. Os ovários de mulheres submetidas a tratamentos de quimioterapia têm um número normal ou ligeiramente diminuído de folículos primordiais, mas apresentam uma redução mais significativa de folículos maiores em maturação^{21,22}, o que indica um maior efeito da quimioterapia sobre o desenvolvimento folicular do que sobre os ovócitos. Em conformidade com estes achados histológicos, muitas mulheres desenvolvem amenorreia durante a quimioterapia, frequentemente associada a elevação das gonadotrofinas, mas em alguns casos, sobretudo se a idade for inferior a 40 anos, pode haver recuperação dos ciclos menstruais e mesmo da fertilidade meses a anos após o final da terapêutica²³⁻²⁵.

Tanto no homem como na mulher, as classes de fármacos mais ameaçadoras para a fertilidade são os agentes alquilantes, particularmente a ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosureias, clorambucil, melfalan, bussulfan e procarbazina. Os agentes alquilantes originam morte celular por alteração na síntese do ADN e na transcrição de ARN.

As células em proliferação, como as da medula óssea, tubo digestivo e folículos ováricos em crescimento, são mais vulneráveis aos efeitos tóxicos dos agentes alquilantes. Estes podem ser, contudo, igualmente citotóxicos para células em repouso, uma vez que não são específicos de ciclo celular. Os agentes alquilantes causam, assim, destruição direta dos ovócitos e depleção folicular, e podem originar fibrose cortical bem como lesão da vasculatura ovárica²⁶.

Relativamente à radioterapia, a probabilidade de falência ovárica prematura em doentes com idade igual ou superior a 20 anos é quase de 100% para doses de 15 Gy²⁷ (Tabela 1).

Preservação da fertilidade na mulher

Criopreservação de embriões

A criopreservação de embriões é um método bem estabelecido para preservação da fertilidade, disponível em todos os centros de reprodução medicamente assistida, e o único oficialmente reconhecido pela American Society of Reproductive Medicine e pela American Society of Clinical Oncology^{9,10}.

Tabela 1

Risco de amenorreia permanente em mulheres submetidas a quimioterapia e radioterapia⁹

Risco	Tratamento antineoplásico
Elevado (> 80%)	Transplante de células estaminais hematopoiéticas com ciclofosfamida / irradiação corporal ou ciclofosfamida / bussulfan Radioterapia – campo que inclua ovários
Intermédio	CMF, CEF, CAF × 6 ciclos em mulheres com idade ≥ 40 anos CMF, CEF, CAF × 6 ciclos em mulheres com 30-39 anos AC × 4 ciclos em mulheres com idade ≥ 40 anos
Baixo < 20%	ABVD CHOP × 4-6 ciclos CVP Terapêutica para LMA (antraciclina / citarabina) Terapêutica para LLA (multiagente) CMF, CEF, CAF × 6 ciclos em mulheres com idade < 30 anos AC × 4 ciclos em mulheres com idade < 40 anos
Mto baixo/Ausente	Vincristina, metotrexato, fluouracilo
Desconhecido	Taxanos, oxaliplatino, irinotecano, Ac monoclonais, inibidores da tirosina cinase

AC: quimioterapia adjuvante para cancro da mama com doxorubicina / ciclofosfamida; ABVD: doxorubicina / bleomicina / vinblastina / dacarbazina; CAF, CEF, CMF: quimioterapia adjuvante para cancro da mama com combinações de ciclofosfamida, metotrexato, fluouracilo, doxorubicina, epirrubina; CHOP: ciclofosfamida / doxorubicina / vincristina / prednisona; CVP: ciclofosfamida / vincristina / prednisona.

Implica um período de aproximadamente duas semanas de estimulação ovárica com injeções diárias de gonadotrofinas e monitorização ecográfica do crescimento dos folículos. A maturação ovocitária final é obtida habitualmente com uma injeção de hCG. Os folículos maduros são posteriormente aspirados por via transvaginal sob controlo ecográfico, os ovócitos são fecundados e os embriões resultantes criopreservados.

A necessidade de estimulação ovárica implica um atraso de pelo menos 2 semanas no início do tratamento antineoplásico e a exposição a níveis elevados de estrogénios, podendo esta última ser prejudicial no caso de tumores hormono-sensíveis. Para as mulheres com estes tumores existem protocolos de estimulação que associam doses mais baixas de gonadotrofinas a um inibidor da aromatase (em geral o letrozole), ou ao tamoxifeno, permitindo uma elevação menos acentuada de estrogénios durante o ciclo de fertilização (Figura 1). A administração de um agonista da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) (ex: acetato de leuprolide 2 mg dose única; triptorelina 0,2 mg) para desencadear a ovulação, em lugar da tradicional hCG, limita a incidência da síndrome de hiperestimulação ovárica em doentes com uma resposta exagerada às gonadotrofinas²⁸.

A doente que está sob contraceção oral ou na fase lútea ou fase folicular precoce, pode iniciar rapidamente a estimulação ovárica. Em geral, os oncologistas deverão manter os contraceptivos orais na altura do diagnóstico uma vez que a estimulação poderá ser iniciada 1 a 2 dias após suspensão da pílula contraceptiva²⁸.

No caso de ser possível iniciar a estimulação durante o cataménio, é habitualmente aplicado um protocolo clássico com antagonistas da GnRH, uma vez que se associa a um risco mais baixo de síndrome de hiperestimulação ovárica. Se for necessário iniciar de imediato a estimulação, noutra fase do ciclo menstrual, para evitar mais atrasos no início do tratamento antineoplásico, poder-se-á seguir um dos seguintes protocolos:

1. Administrar um antagonista da GnRH (3 mg dose única ou 250 µg durante 2-3 dias consecutivos); iniciar a estimulação com gonadotrofinas 5-7 dias depois; se nessa altura os níveis de estradiol forem elevados, adicionar antagonista da GnRH diário durante os primeiros 2 dias da estimulação com gonadotrofinas;
2. Administrar um contraceptivo oral 4-6 dias; associar um antagonista da GnRH 250 µg/dia nos últimos 2-3 dias de contraceptivo oral; iniciar estimulação ovárica 2 dias depois;

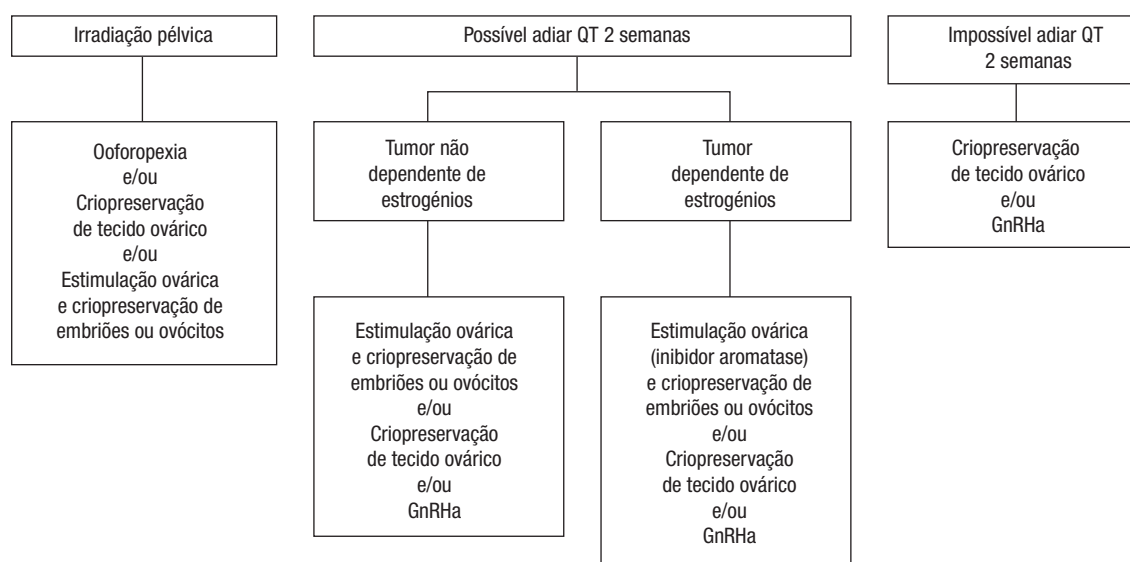


Figura 1. Preservação da fertilidade em mulheres pós-pubertária³². GnRHa: agonista da GnRH.

3. Na fase luteínica: iniciar antagonista da GnRH 250 µg/dia em simultâneo com as gonadotrofinas.

Além da necessidade de estimulação ovárica, a criopreservação de embriões implica também que haja uma fonte de gâmetas masculinos, o que exclui as mulheres sem parceiro fixo que não desejem recorrer a um banco de esperma. A lei portuguesa não permite, contudo, que uma mulher que não tenha parceiro recorra à criopreservação de embriões. Há algumas questões éticas relacionadas com a criopreservação de embriões de doentes oncológicas a considerar, nomeadamente no caso de morte da mãe ou da separação do casal antes da transferência. No primeiro caso, de acordo com a legislação portuguesa, os embriões poderão ser doados a casais inférteis ou para investigação médica, se previamente autorizado pelo casal, caso contrário serão destruídos. Em caso de separação do casal antes da transferência dos embriões, estes só poderão ser utilizados com a autorização de ambos os elementos do casal (Lei nº 32/2006 de 26 de julho).

Criopreservação de ovócitos

A criopreservação de ovócitos permite preservar a autonomia reprodutiva da mulher, uma vez que não implica a necessidade de gâmetas masculinos.

A criopreservação de ovócitos maduros requer estimulação ovárica, tal como anteriormente descrito para a criopreservação de embriões. O primeiro nascimento obtido a partir de ovócitos criopreservados foi publicado em 1986²⁹, mas os resultados obtidos nessa altura eram insatisfatórios, com taxas de sobrevivência e de fertilização dos ovócitos e de gravidez muito baixas. O elevado conteúdo em água do ovócito e a sensibilidade das estruturas internas à temperatura limitavam o sucesso da criopreservação de ovócitos. Importantes desenvolvimentos técnicos nesta área, como protocolos de desidratação para diminuição do stress osmótico e crioferramentas para preservação de ovócitos, bem como o recurso à injeção intracitoplasmática (ICSI), com melhoria das taxas de fertilização, contribuíram para os avanços nesta área^{28,30,31}. A ICSI deve ser por princípio utilizada, independentemente do espermograma, para reduzir o risco de insucesso na fertilização dos ovócitos criopreservados³².

Até ao final de 2004 tinham nascido aproximadamente 100 crianças a partir de ovócitos criopreservados, mas a percentagem de nascimentos por ovócito congelado era de 1 a 5%. Contudo, a

partir de 2005, com as técnicas de vitrificação, mais eficazes do que o congelamento lento dos ovócitos não fecundados, assistiu-se a um aumento daquelas taxas³³: mais de 1000 nascimentos foram já reportados com esta técnica e, de acordo com alguns centros, com taxas de gravidez semelhantes àquelas que se obtêm com ovócitos a fresco^{34,35}. Apesar de ser ainda considerada uma técnica experimental pela ASRM, a criopreservação de ovócitos é utilizada em mais de 50% das clínicas de infertilidade dos EUA em doentes oncológicos³⁰.

Maturação de ovócitos *in vitro*

A colheita de ovócitos imaturos, *in situ* ou de tecido ovárico excisado³⁶, é ainda uma técnica em fase experimental. Os ovócitos são amadurecidos *in vitro* em meio próprio antes do seu congelamento ou após descongelamento³⁷.

A colheita de ovócitos imaturos não implica estimulação prévia com gonadotrofinas, obviando preocupações em relação aos câncros hormono-sensíveis^{38,39} e permitindo ainda evitar os atrasos no início da quimioterapia associados à estimulação hormonal. A colheita de ovócitos *in situ* é efetuada 38 horas após o *priming* com hCG, de forma ideal quando o maior folículo atingiu 10 a 12 mm^{40,41}. Nos casos em que não haja tempo suficiente, antes do início da quimioterapia, para a colheita não estimulada de ovócitos em fase folicular, pode ser considerada a colheita em fase luteínica^{42,43}. As grandes desvantagens desta técnica são a baixa taxa de sobrevivência e de fertilização dos ovócitos vitrificados após maturação *in vitro*, comparativamente à dos ovócitos maduros colhidos após estimulação ovárica^{41,44}, e a baixa taxa de gravidez quando comparada com a de ciclos convencionais de fertilização *in vitro*, pela menor taxa de implantação⁴⁵. Foram já descritas, no entanto, algumas gestações obtidas com ovócitos humanos imaturos congelados/descongelados e, embora os estudos de catamnese destas crianças sejam escassos, os resultados são promissores^{44,46,47}.

A técnica de maturação *in vitro* é promissora, mas o seu papel na preservação da fertilidade em doentes com cancro permanece ainda por avaliar²⁸.

Criopreservação de tecido ovárico

A criopreservação de tecido ovárico é um método considerado ainda experimental, devendo ser disponibilizado apenas no contexto de protocolos de investigação. Foram reportados menos

de 20 nascimentos na última década a partir de tecido ovárico criopreservado⁴⁸. São candidatas a este método mulheres com idade inferior a 35-37 anos, com reserva ovárica adequada à idade, que tenham programada quimioterapia ou outro tratamento associado a risco significativo de falência ovárica prematura. A criopreservação de tecido ovárico envolve a remoção da totalidade ou parte de um ovário e, assim, de uma parte substancial do capital folicular da doente, pelo que se justifica apenas em situações em que seja quase certa a perda de função ovárica no final do tratamento: quimioterapia com doses elevadas de agentes alquilantes (como a ciclofosfamida ou o bussulfan); irradiação corporal total ou abdominal: ooforectomia bilateral ou ooforectomia unilateral de ovário único restante⁴⁹. Deve ser excluída previamente metastização ovárica, pelo que é considerado habitualmente critério de exclusão a presença de neoplasias com risco elevado de metástases anexas (leucemias, cancro da mama metastizado, cancro do ovário, etc.). O linfoma de Hodgkin é considerado uma neoplasia de baixo risco^{50,51}. Após a colheita de tecido ovárico, é feita uma avaliação histológica para diagnóstico de micrometástases^{28,52,53}. Tem as vantagens de não atrasar de forma significativa o início do tratamento antineoplásico e de poder ser utilizada em mulheres pré-menarca.

A transplantação pode ser ortotópica (na fossa ovárica) ou heterotópica (ex. na parede abdominal peritoneal, na serosa uterina ou na parede abdominal ou antebraço por transplantação subcutânea).

O desenvolvimento folicular ocorre geralmente 4 a 5 meses após o transplante, mas observou-se uma variação entre 8 a 26 semanas. A funcionalidade do enxerto é muito variável, de 3 a 4 meses até aos 5 anos⁵¹.

As taxas de sucesso da criopreservação de tecido ovárico dependem da densidade folicular original do tecido ovárico, da quantidade de tecido transplantado, da idade da doente na altura da criopreservação, do método de congelamento / descongelamento, da lesão isquémica do enxerto, do ambiente hormonal e da técnica de transplantação⁵⁴.

A eficácia deste procedimento é difícil de avaliar, uma vez que o número de doentes submetidas a autotransplante de tecido ovárico comparativamente ao número de mulheres que o criopreservaram é muito limitado, mas estima-se uma taxa de gravidez por trans--plantação de 20 a 30%, embora a taxa de nascimentos possa ser menor^{48,55,56}.

Supressão ovárica com agonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas

Os agonistas da GnRH causam uma libertação inicial de gonadotrofinas hipofisárias, designado por efeito de explosivo (*flare-up*), que dura cerca de uma semana, seguido de hipogonadismo hipogonadotrófico por sub-regulação do recetor da GnRH. Este efeito inibitório poderá proteger o ovário durante a quimioterapia por manutenção dos folículos no estágio primordial/primário, diminuindo a sensibilidade ao tratamento gonadotóxico. Por outro lado, poderá diminuir a irrigação sanguínea ovárica⁵¹. Pela hiperestimulação ovárica inicial, os agonistas da GnRH devem ser iniciados pelo menos 1 semana antes do início da quimioterapia, e o seu efeito deverá durar até pelo menos 1 a 2 semanas após o final do tratamento. Caso a quimioterapia tenha que ser iniciada de imediato, deve ser utilizado simultaneamente um antagonista da GnRH durante 7 dias. A fármaco-proteção do ovário com agonistas da GnRH é um método mesmo em teoria controverso, tendo em conta que o crescimento inicial dos folículos é independente das gonadotrofinas.

Como efeitos secundários destacam-se os sintomas de hipoestrogenismo ou menopáusicos, como fogachos ou secura vaginal, bem como a perda de massa óssea se o tratamento se prolongar por um período superior a 6 meses. Há ainda o risco teórico de diminuição da eficácia da quimioterapia no cancro da mama hormono-sensível, embora não haja evidência que comprove ou refute esta teoria. Na

ausência de dados conclusivos, os análogos da GnRH não devem ser usados em mulheres com este tipo de neoplasias sem que seja feita uma cuidadosa análise do seu risco/benefício⁵².

Estudos não aleatorizados sugeriram uma redução nas taxas de falência ovárica prematura com a utilização de agonistas da GnRH concomitantemente com a quimioterapia^{57,58}, mas a metodologia destes estudos foi criticada^{59,60}. Três meta-análises publicadas em 2009 e 2010 mostraram um efeito favorável da utilização concomitante dos análogos durante a quimioterapia na preservação da função ovárica⁶¹⁻⁶³.

Dois estudos aleatorizados mostraram uma melhoria das provas de reserva ovárica no grupo tratado com análogos, mas a taxa de gravidez espontânea foi semelhante entre os dois grupos^{57,64}. Dois outros estudos aleatorizados em doentes com linfoma de Hodgkin, o mais recente conduzido pelo German Hodgkin Study Group, não demonstraram qualquer eficácia nos análogos da GnRH no que diz respeito à preservação da reserva ovárica⁶⁵⁻⁶⁷.

O estudo ZORO também não mostrou diferenças significativas na restauração de ciclos menstruais espontâneos ou no perfil hormonal em mulheres com cancro da mama tratadas com análogos⁶⁸.

Apesar da discordância dos resultados entre diferentes estudos e da ausência de eficácia comprovada dos análogos da GnRH neste contexto, há muitos centros que os têm vindo a utilizar durante a quimioterapia. Estas doentes deverão, contudo, ser inseridas em ensaios clínicos, após discussão das demais opções disponíveis para preservação da fertilidade⁶¹.

Ooforopexia

A ooforopexia consiste na transposição habitualmente craniolateral do ovário, fixação e marcação com clips, de modo a conseguir a maior distância possível da principal área irradiada^{32,69,70}. Está indicada para manter a função menstrual e fertilidade em mulheres que vão ser submetidas a radioterapia pélvica. Pode ainda proceder-se a uma abordagem combinada consistindo na criopreservação de um dos ovários com transposição do ovário contralateral^{71,72}. As taxas de sucesso publicadas para a ooforopexia são muito inconsistentes, variando entre 16 e 90%. A transposição ovárica tem como possíveis complicações, a formação de cistos ováricos, aderências peritoneais, enfarte tubar e dor crónica⁷³⁻⁷⁵. Num grupo de 51 doentes submetidas a transposição ovárica foi necessária revisão cirúrgica em 9 para alívio da dor⁶⁹. Poderá ser necessário o posterior reposicionamento dos ovários no local anatómico original se, apesar da preservação da função ovárica, não ocorrer gravidez espontânea. Se for necessária fertilização *in vitro*, poderá ter que ser efetuada colheita de ovócitos do ovário transposto por via transabdominal (vs transvaginal)⁷⁶.

Gravidez em sobreviventes de cancro – complicações materno-fetais

Pais submetidos a tratamentos de quimioterapia, radioterapia ou ambos para cancro na infância não têm risco aumentado de malformações congénitas, doenças monogénicas ou alterações cromossómicas na descendência, de acordo com a quase totalidade dos estudos publicados⁷⁷⁻⁸⁵.

Resultados diferentes foram encontrados em 2 estudos. No primeiro, que incluiu 427 gravidezes de mulheres previamente submetidas a tratamento por tumor de Wilms, observou-se uma tendência para aumento do risco de malformações na descendência das previamente irradiadas ($p = 0,054$), independentemente da dose de radiação recebida⁸². Apesar de esta ser a maior série de seguimento de doentes com tumor de Wilms, o tamanho desta amostra é pequeno quando comparado com a de outras séries

que mostraram ausência de risco aumentado de malformações congénitas na descendência de indivíduos submetidos a radioterapia. Um outro estudo, que analisou dados de registos nacionais da Suécia e Dinamarca, encontrou um aumento ligeiro mas estatisticamente significativo do risco absoluto de malformações congénitas major na descendência de homens com cancro (taxa absoluta de 3,7% vs 3,2% no grupo controlo; RR 1,7, 95% CI 1,05-1,31)⁸⁶. Uma explicação para estes achados, que contrariam a esmagadora maioria dos estudos prévios, é a de que a descendência dos sobreviventes de cancro é observada de forma mais apertada⁸⁷.

Os dados disponíveis não mostram efeitos adversos da quimioterapia prévia no risco de abortamento ou morte fetal^{78,83,88-90}.

A gravidez em mulheres previamente submetidas a irradiação pélvica associa-se a aumento de complicações como abortamento, parto pré-termo, baixo peso ao nascimento, placenta acreta e nados-mortos^{78,83,84,88,91-99}. O risco depende da dose total de radiação, do local irradiado e da idade da mulher na altura da irradiação, sendo o útero pré-pubertário particularmente sensível^{27,100,101}.

A toxicidade cardíaca a longo prazo do tratamento antineoplásico poderá complicar uma gravidez futura, por exemplo em mulheres com história de irradiação torácica prévia ou de terapêutica com antraciclínicas (daunorrubicina, doxorubicina, idarrubicina, epirubicina e mitoxantrona). Estas mulheres deverão ser avaliadas do ponto de vista cardíaco previamente à concepção¹⁰²⁻¹⁰⁶.

A descendência dos sobreviventes não tem risco aumentado de cancro, a menos que o cancro do progenitor se integre numa síndrome hereditária (ex: retinoblastoma). De acordo com o Comité de Ética da American Society for Reproductive Medicine, é eticamente aceitável o recurso ao diagnóstico genético pré-implantatório para evitar o nascimento de descendência com elevado risco de cancro hereditário¹⁰. Por outro lado, a gravidez não altera o risco de recidiva de nenhum tipo de cancro, com a possível exceção da doença trofoblástica gestacional. Em particular, o risco de recidiva de melanoma^{107,108} ou cancro da mama^{79,109,110} não parece aumentar por uma gravidez futura.

Conclusões

O risco de infertilidade associado ao tratamento antineoplásico e as diferentes opções disponíveis para preservar a fertilidade devem ser discutidos com as doentes antes do início do tratamento. A criopreservação de embriões é o melhor método para preservação da fertilidade da doente com cancro, devendo as restantes técnicas, nomeadamente a criopreservação de ovócitos e a criopreservação de tecido ovárico, ser oferecidas a doentes selecionadas, de preferência inseridas em protocolos de investigação clínica. O papel da proteção farmacológica do ovário com agonistas da GnRH durante a quimioterapia é ainda controverso, sendo necessários mais dados que comprovem a sua eficácia neste contexto. A referência destas mulheres, tão precocemente quanto possível após o diagnóstico, a especialistas em Medicina da Reprodução é crucial para que seja possível disponibilizar o procedimento com maior possibilidade de sucesso, sem comprometer o início atempado do tratamento antineoplásico. Para tal é fundamental uma boa cooperação entre as equipas responsáveis pelo tratamento destas doentes e as equipas de Medicina da Reprodução.

Bibliografia

- Henderson TO, Friedman DL, Meadows AT. Childhood cancer survivors: transition to adult focused risk-based care. *Pediatrics*. 2010;126:129-36.
- Fossa SD, Aass N, Moike K. Is routine pretreatment cryopreservation of semen worthwhile in the management of patients with testicular cancer? *Br J Urol*. 1989;64:524-9.

- Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Jeha S. Knowledge and experience regarding cancer, infertility and sperm banking in younger male survivors. *J Clin Oncol*. 2002;20:1880-9.
- Schover LR, Ribicki LA, Martin BA, Bringelsen KA. Having children after cancer: A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer*. 1999;86:697-709.
- Carter J, Rowland K, Chi D, Brown C, Abu-Rustum N, Castiel M, et al. Gynecologic cancer treatment and the impact of cancer related infertility. *Gynecol Oncol*. 2005;97:90-5.
- Hartmann JT, Albrecht C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Kollmannsberger C, Bokemeyer CI. Long-term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. *Br J Cancer*. 1999;80:801-7.
- Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Sampson E, Knudsen K, Laufer M, et al. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:4174-83.
- Rieker PP, Fitzgerald EM, Kalish LA. Adaptive behavioral responses to potential infertility among survivors of testis cancer. *J Clin Oncol*. 1990;8:347-55.
- Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al.; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24:2917-31.
- Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility Preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril*. 2005;83:1622-8.
- Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, et al.; National Cooperative Reproductive Medicine Network. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med*. 2001;345:1388-93.
- Williams DH 4th, Karpman E, Sander JC, Spiess PE, Pisters LL, Lipshultz LI. Pretreatment semen parameters in men with cancer. *J Urol*. 2009;181:736-40.
- Lass A, Akagbosu F, Abusheikha N, Hassouneh M, Blayney M, Avery S, et al. A programme of semen cryopreservation for patients with malignant disease in a tertiary infertility centre: lessons from 8 years' experience. *Hum Reprod*. 1998;13:3256.
- Bahadur G, Ozturk O, Muneer A, Wafa R, Ashraf A, Jaman N, et al. Semen quality before and after gonadotoxic treatment. *Hum Reprod*. 2005;20:774.
- Ragni G, Somigliana E, Restelli L, Salvi R, Arnoldi M, Paffoni A. Sperm banking and rate of assisted reproduction treatment: insights from a 15-year cryopreservation program for male cancer patients. *Cancer*. 2003;97:1624-9.
- Fabbri R, Pasquinelli G, Magnani V, Arpinati M, Battaglia C, Paradisi R, et al. Follicle features in adolescent and young adult women with Hodgkin's disease prior to chemotherapy: a preliminary report. *Reprod Biomed Online*. 2011;23:799-805.
- Anderson RA, Wallace WHB. Fertility preservation in girls and young women. *Clin Endocrinology(Oxf)*. 2011;75:409-19.
- Lutchman SK, Muttukrishna S, Stein RC, McGarrigle HH, Patel A, Parikh B, et al. Predictors of ovarian reserve in young women with breast cancer. *Br J Cancer*. 2007;96:1808-16.
- Bath LE, Wallace WH, Shaw MP, Fitzpatrick C, Anderson RA. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Mullerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum Reprod*. 2003;18:2368-74.
- Anderson RA, Themmen AP, Al-Qahtani A, Groome NP, Cameron DA. The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Hum Reprod*. 2006;21:2583-92.
- Warne GL, Fairley KF, Hobbs JB, Martin FI. Cyclophosphamide-induced ovarian failure. *N Engl J Med*. 1973;289:1159-62.
- Nicosia SV, Matus-Ridley M, Meadows AT. Gonadal effects of cancer therapy in girls. *Cancer*. 1985;55:2364-72.
- Siris ES, Leventhal BG, Vaitukaitis JL. Effects of childhood leukaemia and chemotherapy on puberty and reproductive function in girls. *N Engl J Med*. 1976;294:1143-6.
- Bakri YN, Pedersen P, Nassar M. Normal pregnancy after curative multiagent chemotherapy for choriocarcinoma with brain metastases. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1991;70:611-3.
- Hershkang A, Schuster MW. Return of fertility after autologous stem cell transplantation. *Fertil Steril*. 2002;77:419-21.
- Blumenfeld Z. Chemotherapy and fertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26:379-90.
- Wo JY, Viswanathan AN. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73:1304-12.
- Noyes N, Knopman JM, Melzer K, Fino ME, Friedman B, Westphal LM. Oocyte cryopreservation as a fertility preservation measure for cancer patients. *Reprod Biomed Online*. 2011;23:323-33.
- Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update*. 2004;10:251-66.
- Rudick B, Opper N, Paulson R, Bendikson K, Chung K. The status of oocyte cryopreservation in the United States. *Fertil Steril*. 2010;94:2642-6.
- Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online*. 2009;18:769-76.
- Von Wolff M, Montag M, Ditttrich R, Denschlag D, Nawroth F, Lawrenz B. Fertility preservation in women—a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284:427-35.

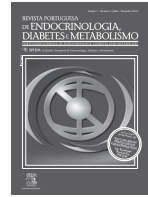
33. Borini A, Bonu MA, Coticchio G, Bianchi V, Cattoli M, Flamigni C. Pregnancies and births after oocyte cryopreservation. *Fertil Steril*. 2004; 82:601-5.
34. Antinori M, Licata E, Dani G, Cerusico F, Versaci C, Antinori S. Cryotop vitrification of human oocytes results in high survival rate and healthy deliveries. *Reprod Biomed Online*. 2007;14:72-9.
35. Cobo A, Kuwayama M, Pérez S, Ruiz A, Pellicer A, Remohí J. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertil Steril*. 2008;89:1657-64.
36. Huang JY, Tulandi T, Holzer H, Tan SL, Chian RC. Combining ovarian tissue criobanking with retrieval of immature oocytes followed by in vitro maturation and vitrification: an additional strategy of fertility preservation. *Fertil Steril*. 2008;89:567-72.
37. Telfer EE, McLaughlin M. In vitro development of ovarian follicles. *Semin Reprod Med*. 2011;29:15-23.
38. Holzer HE, Tan SL. Fertility preservation in oncology. *Minerva Ginecol*. 2005; 57:99-109.
39. Rao GD, Chian RC, Son WS, Rao GD, Chian RC, Son WS, et al. Fertility preservation in women undergoing cancer treatment. *Lancet*. 2004;363:1829-30.
40. Son WY, Chung JT, Chian RC, Herrero B, Demirtas E, Elizur S, et al. A 38 h interval between hCG priming and oocyte retrieval increases in vivo and in vitro oocyte maturation rate in programmed IVF cycles. *Hum Reprod*. 2008; 23:2010-6.
41. Son WY, Chung JT, Herrero B, Dean N, Demirtas E, Holzer H, et al. Selection of the optimal day for oocyte retrieval based on the diameter of the dominant follicle in hCG-primed in vitro maturation cycles. *Hum Reprod*. 2008;23: 2680-5.
42. Oktay K, Demirtas E, Son WY, Lostritto K, Chian RC, Tan SL. In vitro maturation of germinal vesicle oocytes recovered after premature luteinizing hormone surge: description of a novel approach to fertility preservation. *Fertil Steril*. 2008;89:228.e19-22.
43. Demirtas E, Elizur SE, Holzer H, Gidoni Y, Son WY, Chian RC, et al. Immature oocyte retrieval in the luteal phase to preserve fertility in cancer patients. *Reprod Biomed Online*. 2008;17:520-3.
44. Chian RC, Huang JY, Gilbert L, Son WY, Holzer H, Cui SJ, et al. Obstetric outcomes following vitrification of in vitro and in vivo matured oocytes. *Fertil Steril*. 2009;91:2391-8.
45. Reinblatt SL, Buckett W. In vitro maturation for patients with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med*. 2008;26:121-6.
46. Söderström-Anttila V, Salokorpi T, Pihlaja M, Serenius-Sirve S, Suikkari AM. Obstetric and perinatal outcome and preliminary results of development of children born after in vitro maturation of oocytes. *Hum Reprod*. 2006;21: 1508-13.
47. Chian RC, Gilbert L, Huang JY, Demirtas E, Holzer H, Benjamin A, et al. Live birth after vitrification of in vitro matured human oocytes. *Fertil Steril*. 2009;91: 372-6.
48. Donnez J, Silber S, Andersen CY, Demeestere I, Piver P, Meirou D, et al. Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. A review of 13 live births. *Ann Med*. 2011;43:437-50.
49. Huang JY, Tulandi T, Holzer H, Lau NM, Macdonald S, Tan SL, et al. Cryopreservation of ovarian tissue and in vitro matured oocytes in a female with mosaic Turner syndrome: Case Report. *Hum Reprod*. 2008;23:336-9.
50. Oktay K, Sönmez M. Chemotherapy and amenorrhea: risks and treatment options. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008;20:408-15.
51. Demeestere I, Moffa F, Peccatori F, Poirot C, Shalom-Paz E. Multiple approaches for individualized fertility protective therapy in cancer patients. *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012: 961232.
52. Azem F, Hasson J, Ben-Yosef D, Kossov N, Cohen T, Almog B, et al. Histologic evaluation of fresh human ovarian tissue before cryopreservation. *Int J Gynecol Pathol*. 2010;29:19-23.
53. Meirou D, Hardan I, Dor J, Fridman E, Elizur S, Ra'anani H, et al. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. *Hum Reprod*. 2008;23:1007-13.
54. Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y. Orthotopic and heterotopic ovarian tissue transplantation. *Hum Reprod Update*. 2009;15:649-65.
55. Schmidt KT, Rosendahl M, Ernst E, Loft A, Andersen AN, Dueholm M, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in 12 women with chemotherapy-induced premature ovarian failure: the Danish experience. *Fertil Steril*. 2011;95:695-701.
56. von Wolff M, Donnez J, Hovatta O, Keros V, Maltaris T, Montag M, et al. Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy—a technique in its infancy but already successful in fertility preservation. *Eur J Cancer*. 2009;45: 1547-53.
57. Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum R, Rowe JM, Dann EJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertil Steril*. 2008;89:166-73.
58. Blumenfeld Z, Eckman A. Preservation of fertility and ovarian function and minimization of chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women by GnRH-a. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;(34):40-3.
59. Oktay K, Sönmez M, Oktem O, Fox K, Emons G, Bang H. Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury. *Oncologist*. 2007;12:1055-66.
60. Beck-Fruchter R, Weiss A, Shalev E. GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data. *Hum Reprod Update*. 2008;14:553-61.
61. Clowse ME, Behera MA, Anders CK, Copland S, Coffman CJ, Leppert PC, et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009;18:311-9.
62. Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Pharmacological interventions for fertility preservation during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;122:803-11.
63. Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, Hurd W, Starks D, El-Nashar SA, et al. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011;95:906-14.e1-4.
64. Falorio S, Angrilli F, Fioritoni G. Gonadotropin-releasing hormone analog treatment for the prevention of treatment-related ovarian failure and infertility in women of reproductive age with Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2008;49:1087-93.
65. Nitzschke M, Raddatz J, Bohlmann MK, Stute P, Strowitzki T, von Wolff M. GnRH analogs do not protect ovaries from chemotherapy-induced ultrastructural injury in Hodgkin's lymphoma patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2010; 282:83-8.
66. Behringer K, Wildt L, Mueller H, Mattle V, Ganitis P, van den Hoonaard B, et al.; German Hodgkin Study Group. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group *Ann Oncol*. 2010;21: 2052-60.
67. Harel S, Fermé C, Poirot C. Management of fertility in patients treated for Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2011;96:1692-9.
68. Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, Reimer T, Felberbaum R, Maass N, et al.; German Breast Group Investigators. Effect of luteinizing hormone releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. *J Clin Oncol*. 2011;29:2334-41.
69. Bisharah M, Tulandi T. Laparoscopic preservation of ovarian function: an underused procedure. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:367-70.
70. Bloemers MC, Portelance L, Legler C, Renaud MC, Tan SL. Preservation of ovarian function by ovarian transposition prior to concurrent chemotherapy and pelvic radiation for cervical cancer. A case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2010;31:194-7.
71. Martin JR, Kodaman P, Oktay K, Taylor HS. Ovarian cryopreservation with transposition of a contralateral ovary: a combined approach for fertility preservation in women receiving pelvic radiation. *Fertil Steril*. 2007;87:189.e5-7.
72. Elizur SE, Tulandi T, Meterissian S, Huang JY, Levin D, Tan SL. Fertility preservation for young women with rectal cancer—a combined approach from one referral center. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:1111-5.
73. Gabriel DA, Bernard SA, Lambert J, Croom RD 3rd. Oophorectomy and the management of Hodgkin's disease. A reevaluation of the risks and benefits. *Arch Surg*. 1986;121:1083-5.
74. Williams RS, Littell RD, Mendenhall NP. Laparoscopic oophorectomy and ovarian function in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer*. 1999;86:2138-42.
75. Anderson B, LaPolla J, Turner D, Chapman G, Buller R. Ovarian transposition in cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 1993;49:206-14.
76. Agorastos T, Zafrakas M, Mastrominas M. Long-term follow-up after cervical cancer treatment and subsequent successful surrogate pregnancy. *Reprod Biomed Online*. 2009;19:250-1.
77. Thomson AB, Campbell AJ, Irvine DC, Anderson RA, Kelnar CJ, Wallace WH. Semen quality and spermatozoal DNA integrity in survivors of childhood cancer: A case-control study. *Lancet*. 2002;360:361-7.
78. Green DM, Whitton JA, Stovall M, Mertens AC, Donaldson SS, Ruymann FB, et al. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187:1070-80.
79. Sankila R, Olsen JH, Anderson H, Garwicz S, Glatte E, Hertz H, et al. Risk of cancer among offspring of childhood-cancer survivors. Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. *N Engl J Med*. 1998;338:1339-44.
80. Green DM, Whitton JA, Stovall M, Mertens AC, Donaldson SS, Ruymann FB, et al. Pregnancy outcome of partners of male survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2003;21:716-21.
81. Stovall M, Donaldson SS, Weathers RE, Robison LL, Mertens AC, Winther JF, et al. Genetic effects of radiotherapy for childhood cancer: Gonadal dose reconstruction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60:542-52.
82. Boice JD Jr, Tawn EJ, Winther JF, Donaldson SS, Green DM, Mertens AC, et al. Genetic effects of radiotherapy for childhood cancer. *Health Phys*. 2003;85: 65-80.
83. Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, Munro HM, Stovall M, Weathers RE, et al. Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010;376:624-30.
84. Byrne J, Rasmussen SA, Steinhorn SC, Connelly RR, Myers MH, Lynch CF, et al. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Am J Hum Genet*. 1998;62:45-52.
85. Mulvihill JJ, McKeen EA, Rosner F, Zarrabi MH. Pregnancy outcome in cancer patients. Experience in a large cooperative group. *Cancer*. 1987;60:1143-50.
86. Winther JF, Boice JD Jr, Thomsen BL, Schull WJ, Stovall M, Olsen JH. Sex ratio among offspring of childhood cancer survivors treated with radiotherapy. *Br J Cancer*. 2003;88:382-7.
87. Green DM, Peabody EM, Nan B, Peterson S, Kalapurakal JA, Breslow NE. Pregnancy outcome after treatment for Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol*. 2002;20:2506-13.
88. Dodds L, Marrett LD, Tomkins DJ, Green B, Sherman G. Case-control study of congenital anomalies in children of cancer patients. *BMJ*. 1993;307:164-8.

89. Signorello LB, Friedman DL, Boice JD Jr. Congenital abnormalities: a legacy of cancer treatment? *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:358-9.
90. Magelssen H, Melve KK, Skjaerven R, Fosså SD. Parenthood probability and pregnancy outcome in patients with a cancer diagnosis during adolescence and young adulthood. *Hum Reprod.* 2008;23:178-86.
91. Kenney LB, Nicholson HS, Brasseux C, Mills JL, Robison LL, Zeltzer LK, et al. Birth defects in offspring of adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. A Childrens Cancer Group/National Institutes of Health Report. *Cancer.* 1996;78:169-79.
92. Chow EJ, Kaminen A, Daling JR, Fraser A, Wiggins CL, Mineau GP, et al. Reproductive outcomes in male childhood cancer survivors: a linked cancer-birth registry analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163:887-94.
93. James WH. Occupations associated with low offspring sex ratios. *Am J Ind Med.* 1994;25:607-8.
94. Egeland GM, Sweeney MH, Fingerhut MA, Wille KK, Schnorr TM, Halperin WE. Total serum testosterone and gonadotropins in workers exposed to dioxin. *Am J Epidemiol.* 1994;139:272-81.
95. Li FP, Gimbrere K, Gelber RD, Sallan SE, Flamant F, Green DM, et al. Outcome of pregnancy in survivors of Wilms' tumor. *JAMA.* 1987;257:216-9.
96. Sanders JE, Hawley J, Levy W, Gooley T, Buckner CD, Deeg HJ, et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood.* 1996;87:3045-52.
97. Holm K, Nysom K, Brocks V, Hertz H, Jacobsen N, Müller J. Ultrasound B-mode changes in the uterus and ovaries and Doppler changes in the uterus after total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23:259-63.
98. Pridjian G, Rich NE, Montag AG. Pregnancy hemoperitoneum and placenta percreta in a patient with previous pelvic irradiation and ovarian failure. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:1205-6.
99. Norwitz ER, Stern HM, Grier H, Lee-Parritz A. Placenta percreta and uterine rupture associated with prior whole body radiation therapy. *Obstet Gynecol.* 2001;98:929-31.
100. Zebrack BJ, Casillas J, Nohr L, Adams H, Zeltzer LK. Fertility issues for young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology.* 2004;13:689-99.
101. Smith RA, Hawkins MM. Pregnancies after childhood cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96:378-80.
102. Bar J, Davidi O, Goshen Y, Hod M, Yaniv I, Hirsch R. Pregnancy outcome in women treated with doxorubicin for childhood cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:853-7.
103. Grin CM, Driscoll MS, Grant-Kels JM. The relationship of pregnancy, hormones, and melanoma. *Semin Cutan Med Surg.* 1998;17:167-71.
104. Velentgas P, Daling JR, Malone KE, Weiss NS, Williams MA, Self SG, et al. Pregnancy after breast carcinoma: outcomes and influence on mortality. *Cancer.* 1999;85:2424-32.
105. Danforth DN Jr. How subsequent pregnancy affects outcome in women with a prior breast cancer. *Oncology (Williston Park).* 1991;5:23-30.
106. Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM, Constine LS. Radiation injury to the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:1205-11.
107. Bath LE, Critchley HO, Chambers SE, Anderson RA, Kelnar CJ, Wallace WH. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106:1265-72.
108. Larsen EC, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Loft A, Müller J, Andersen AN. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:96-102.
109. Mulvihill JJ, Myers MH, Connelly RR, Byrne J, Austin DF, Bragg K, et al. Cancer in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Lancet.* 1987;2:813-7.
110. Reintgen DS, McCarty KS Jr, Vollmer R, Cox E, Seigler HF. Malignant melanoma and pregnancy. *Cancer.* 1985;55:1340-4.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Revisão

Endocrine hypertension: What is new?

Christian A. Koch^{a,b,c,d}

^aDivision of Endocrinology, Department of Medicine, University of Mississippi Medical Center (UMMC), Jackson, Mississippi, USA

^bCancer Institute, UMMC, Jackson, Mississippi, USA

^cGV (Sonny) Montgomery VA Medical Center, Woodrow Wilson, Jackson, MS, USA

^dDepartment of Medicine III, University of Dresden Medical Center, Dresden, Germany

ARTICLE INFO

Article History:

Received 7 January 2012

Accepted 20 November 2012

Keywords:

Hypertension

Obesity

Salt

Taste

Addiction

ABSTRACT

Obesity is a global health problem, most of which can probably be improved by changing dietary habits, with less consumption of processed and preserved foods and by increasing physical activity to combat the various hormonal imbalances that have developed in many individuals. Among the factors responsible for, or observed in, endocrine hypertension, are excessive increases in the action of hormones, including, aldosterone, mineralocorticoids, cortisol, and catecholamines (or by their action through the sympathetic nervous system), growth hormone, thyroid hormone, and parathyroid hormone. On the other hand, insulin resistance and deficiency of growth hormone, testosterone, vitamin D, and thyroid hormone may also be seen to contribute in patients with endocrine hypertension. A review is presented of recent advances in the traditional adrenal causes of endocrine hypertension and some non-traditional aspects of endocrine hypertension are illustrated, including our hypothesis that addiction to food, sweets, and salt are the main issues in many societies, and should be approached holistically and by the ancient philosophical method that a healthy mind will lead to a healthy body.

©2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Hipertensão endócrina: o que há de novo?

RESUMO

A Obesidade é um problema global de saúde pública que na maioria das vezes pode ser melhorado com a mudança nos hábitos alimentares, diminuindo o consumo de alimentos processados e aumentando a actividade física como forma de combater os diferentes desequilíbrios hormonais que podem surgir em muitos indivíduos. Entre os factores causadores ou concomitantemente observados na hipertensão endócrina inclui-se um aumento na actividade hormonal, como por exemplo, da aldosterona, dos mineralocorticóides, do cortisol, das catecolaminas (ou pela sua acção através do sistema nervoso simpático) e as hormonas do crescimento, da tiróide e da paratiróide. Por outro lado, a insulino-resistência, a deficiência na hormona do crescimento, a testosterona, a Vitamina D e as hormonas da tiróide podem também contribuir para a hipertensão endócrina. Neste trabalho apresenta-se uma revisão dos mais recentes avanços obtidos na já tradicional hipertensão endócrina de causa suprarrenal e são ainda indicados outros aspectos menos referidos desta hipertensão, como por exemplo a nossa hipótese de que a dependência da comida, de doces e de sal é um dos aspetos mais importantes em muitas sociedades e como tal devem ser abordados de forma holística e conforme o antigo pensamento filosófico de que uma mente sã levará a um corpo sã.

©2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Palavras-chave:

Hipertensão

Obesidade

Sal

Gosto

Dependência

E-mail: ckoch@umc.edu

Introduction

The 2012 report *F as in Fat* (Trust for America's Health) clearly underscores how obesity threatens America's future, mainly by an increase in obesity-related health care costs, including those for type 2 diabetes, coronary heart disease, stroke, and hypertension. In 2011, 69% of Mississippians were overweight or obese, leaving only 31% with normal body mass index (BMI), when defined as <27 kg/m².¹ Although the extent of obesity and type 2 diabetes is still lower in Europe, including Portugal, than in America, it is also rising (obesity in Portuguese adults: approx. 18%), especially in children (approx. 25% in Portugal).² History and the last several decades have shown that the fundamental drivers of the obesity epidemic are changes in food supply and physical environment, both socioeconomically driven, and hard to change by an individualistic free-market approach to obesity prevention.^{3,4} As we now know, the BMI definition of obesity is not perfect when assessing the risk for developing type 2 diabetes, as it does not tell the body composition, i.e. lean and fat mass.⁵ It also does not assist in separating obese individuals with insulin resistance and an inflammatory state from those with insulin sensitivity and/or no inflammatory state. This explains why obesity-associated hypertension is a complex entity that belongs to a form of endocrine hypertension, as in some patients, testosterone deficiency and growth hormone deficiency, as well as vitamin D deficiency, may coexist with obesity.⁶ In women with polycystic ovarian syndrome, it remains controversial

whether associated hypertension is independent of obesity. On the other hand, elevated blood pressure related to the intake of oral contraceptives and postmenopausal hormone therapy can be reversed by stopping hormonal therapy. This review aims to provide an update on the classical forms of endocrine hypertension, as well as providing insights into the non-traditional, less thought of forms of hormonal causes involved in causing or being associated with high blood pressure.⁷

Syndromes of mineralocorticoid excess

Among this group of disorders causing hypertension (Figure 1), is primary aldosteronism (PA), the most common form of syndromes of mineralocorticoid excess, with an estimated prevalence of up to 13% in patients with moderate to severe hypertension, and of up to 23% in patients with resistant hypertension.⁸ Of note; screening for PA should be limited to selected patient groups, as there presently are limited data linking such screening to improvement of quality of life, reduced morbidity or mortality.⁹

Conditions with low renin concentrations include:

- Mineralocorticoid Excess
- Primary aldosteronism
- Hypercortisolism (Cushing's syndrome)
- Glucocorticoid / cortisol resistance (Chrousos syndrome)

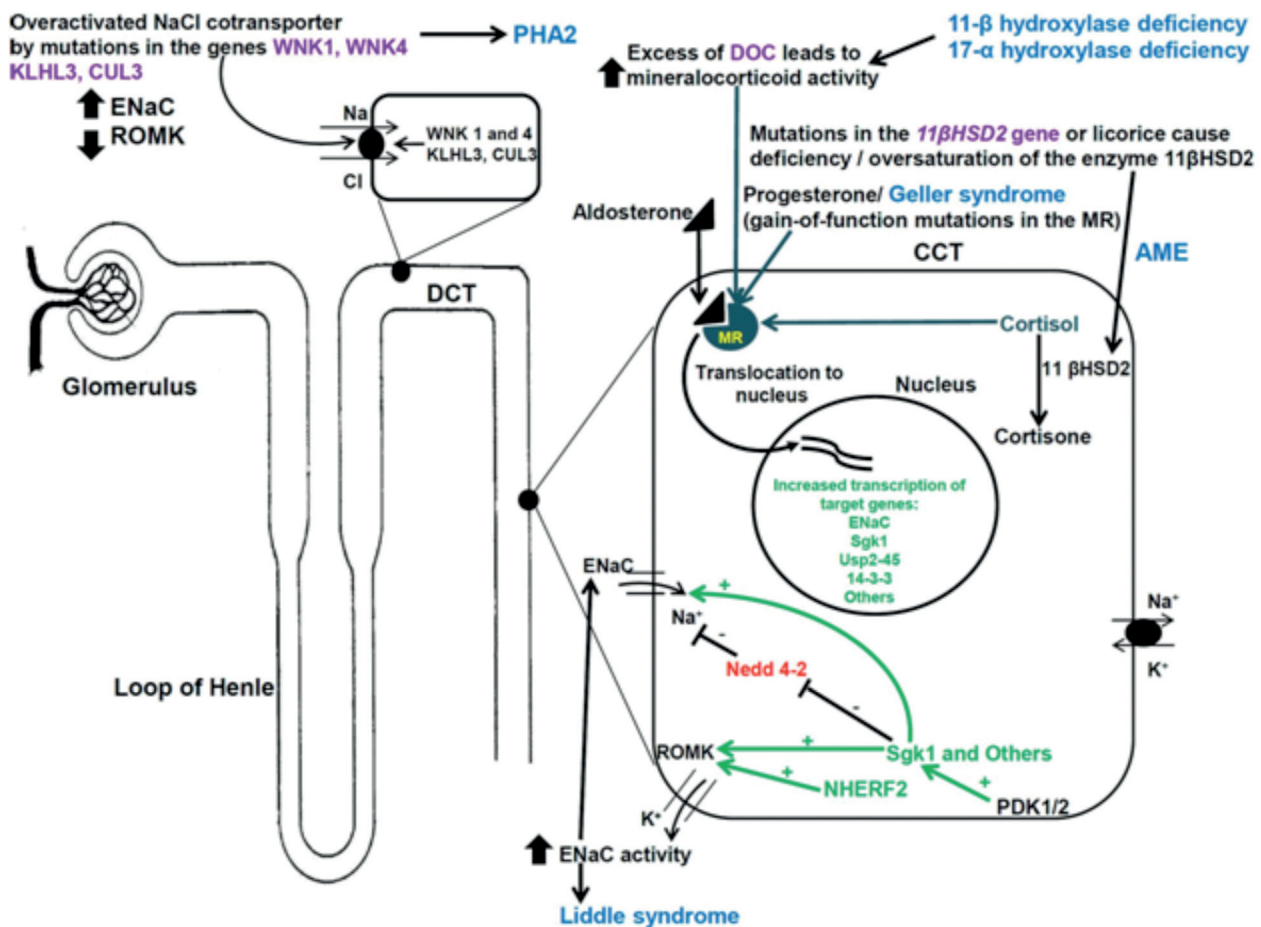


Figure 1. Inherited endocrine condition related to mineralocorticoid excess (modified after^{8,10,11}). The picture shows the molecular pathways involved in dysregulation of NaCl homeostasis located in the distal renal tubules. +: activation; -: inhibition; AME: apparent mineralocorticoid excess; CUL 3: cullin 3; ENaC: epithelial sodium channel; GRA: glucocorticoid-remediable aldosteronism; KLHL3: kelch-like 3; MR: mineralocorticoid receptor; Nedd4-2: ubiquitin-protein ligase; deubiquitylating enzyme Usp2-45; NHERF2: Na⁺/H⁺ exchange regulating factor 2; PDK1,2: 3-phosphoinositide-dependent kinases 1 and 2; PHA2: pseudohypoaldosteronism type 2; ROMK: renal outer medullary potassium channel; Sgk1: serum glucocorticoid kinase 1; WNK: with-no-lysine kinase 1,4; 14-3-3 proteins.

- Apparent mineralocorticoid excess syndrome
- Licorice or carbenoxolone in excess
- Congenital adrenal hyperplasia (11beta- and 17alpha-hydroxylase deficiencies)
- 11-Deoxycorticosterone (DOC), 18-hydroxy-DOC excess
- Geller Syndrome
- Familial hyperkalemic hypertension (Gordon's syndrome)
- Liddle's syndrome

After the first report of curing hypertension and hypokalemia in a Polish patient by removing an adrenocortical adenoma in 1953,¹² major advances have been accomplished, namely improving our tools of measuring aldosterone, plasma renin activity (involves generating angiotensin from angiotensinogen, radioimmunoassay (not standardized among laboratories) or direct active renin (automated chemiluminescence immunoassay in Europe), of localization / imaging (adrenal vein sampling, computed or magnetic resonance tomography), and of medical or surgical therapy (with robotic assisted and/or laparoscopic adrenalectomy). Deciphering the human genome has helped identify several disease causing genes, including some being involved in primary aldosteronism, i.e. in the K-channel gene *KCNJ5*, encoding Kir3.4, a member of the inwardly rectifying K⁺ channel family. The presence of these mutations in the *KCNJ5* gene alter the K⁺ conductance/ selectivity of this channel and consequently increase the Na⁺ conductivity (influx) with a further impact on voltage-gated calcium channels leading to cellular proliferation in the adrenal cortex.¹⁴ The recurrent somatic mutations (G151R, L168R) in the adrenal potassium channel *KCNJ5* have been related to benign aldosterone-producing adenomas (APAs) with initial estimates reporting almost half of APAs being associated with these mutations.¹³⁻¹⁶ Subjects with the *KCNJ5* G151E mutation have no features of APAs and hyperplasia, a different clinical course (not progressive) and excellent control of blood pressure with spironolactone.

We now know of familial aldosteronism type 1, type 2, and type 3, although the precise molecular pathogenesis of aldosteronomas still needs to be elucidated.¹⁷⁻¹⁹ Given the heterogeneity of tumors, not only between, but also within one individual, it may be more prudent to analyze family members with a known gene defect and identical tumors in a whole genome and exome wide sequencing project for targeted genes known to be involved in cell growth regulation. Some of these patients with familial aldosteronism (overall less than 5% of patients with PA) may require bilateral adrenalectomy to control their hypertension, which can occur at a young age (sometimes in childhood).

Despite all the advances in diagnosing and treating patients with primary aldosteronism over the last 60 years, it should be noted that approximately 30% of patients with primary aldosteronism have concurrent essential hypertension, which limits the surgical cure of hypertension, although biochemical cure of aldosterone excess occurs.²⁰ Also, about 25% of patients with essential hypertension have low renin hypertension, emphasizing the need to evaluate patients with refractory hypertension, or those with an adrenal incidentaloma, by measuring the aldosterone and renin ratio, demonstrating aldosterone excess by a plasma aldosterone level

that typically exceeds 15-20 ng/dl.²¹ The aldosterone to plasma renin activity ratio can be performed without posture stimulation and while the patient is taking antihypertensive drugs, except for mineralocorticoid receptor antagonists such as spironolactone and eplerenone, which should be discontinued at least 6 weeks prior to morning testing. Some authors recommend stopping beta-blockers 4 weeks before testing, as these drugs lower renin, and to a lesser extent, plasma aldosterone, thereby raising the aldosterone-renin ratio, with the resulting increase in false-positive tests. 18-Hydroxycorticosterone, a precursor of aldosterone has been controversially discussed as a marker for patients with aldosteronomas compared to patients with bilateral adrenal hyperplasia.²¹ 18-hydroxycortisol and 18-oxocortisol are markedly increased in patients with familial aldosteronism type 3. The more sensitive biochemical and imaging tools have led to the detection of patients with normokalemic aldosteronism, and one should note that around 5% of all patients with hypertension have primary aldosteronism.^{21,22} Of note, plasma potassium is more reliable than serum potassium. A recent study showed that in patients with PA compared to those with essential hypertension, the 24 h urine sodium and potassium excretions are higher (150 mmol vs. 105 mmol; 75 mmol vs. 30 mmol), underscoring that both patient groups would benefit from a salt restricted diet.²³ Salt loading and aldosterone suppression testing for patients suspected of having primary aldosteronism is usually performed by obtaining a 24 h urine sodium excretion of more than 200 mmol,²⁴ which should be an easy task considering the recent data from the Centers for Disease Control and Prevention, showing that 9 in 10 Americans consume more than 2.3 g of sodium daily, which corresponds to 100 mmol. This important fact illustrates how difficult it is to combat sodium intake and high blood pressure, as well as obesity, in various countries, especially when considering that many people no longer prepare fresh foods, but use preserved or processed food items.

Low renin hypertension in childhood can be caused by PA, apparent mineralocorticoid excess, 11-beta hydroxylase deficiency, or 17alpha-hydroxylase deficiency (Table 1). Certain populations have an increased risk.^{8,25} Signs and symptoms in patients with 11-beta hydroxylase deficiency are variable, and hypokalemia is infrequently observed. In the non-classic form, women may present with a clinical phenotype of polycystic ovarian syndrome. Patients with 17-alpha-hydroxylase deficiency are frequently Dutch Mennonites immigrated from Portugal and Spain, and as genotypic XY individuals may show genital ambiguity, sometimes with breast development during puberty, whereas no breast development is usually seen in XX individuals, often then referred to as sexual infantilism.^{26,27} In obese individuals, one could perhaps propose esterified and free estradiol in adipose tissue. Hypertension has now also become a problem in patients with 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia, with elevated blood pressure and insulin resistance being more common in classic than in non-classic patients, and being associated with suppressed plasma renin activity in a cohort of 24 patients on chronic glucocorticoid therapy.²⁸

In patients with Cushing's syndrome, it still is very important to increase awareness of fellow colleagues to only use the lowest

Table 1
Main genes involved in syndromes of mineralocorticoid excess

Disease	PA	11β-hydroxylase deficiency	17α-hydroxylase deficiency	Crousos syndrome	AME	Liddle syndrome	PHA type 2	Geller syndrome
Gene candidate or location	<i>KCNJ5</i> <i>CYP11B1/CYP22</i> 7p22	<i>CYP11B1</i>	<i>CYP17</i>	<i>GR</i>	<i>11B</i> <i>HSD2</i>	<i>B-subunit</i> <i>SCNN1B/</i> <i>γ-subunit</i> <i>SCNN1G</i>	<i>WNK1,4</i> <i>KLHL3</i> <i>CUL3</i> <i>SPAK</i>	<i>MCR</i>

11β-HSD2: 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2; CUL 3: cullin 3; GR: glucocorticoid receptor; KLHL3: kelch-like 3; MCR: mineralocorticoid receptor; WNK: with-no-lysine kinase 1,4.

possible dose of any glucocorticoid needed to achieve a desired effect, while avoiding exogenous over-replacement effects, including those that increase blood pressure. This now may be made easier in patients with adrenal insufficiency on a novel hydrocortisone dual-release formulation, which has shown a reduced blood pressure, lower body weight, and improved glucose metabolism, compared to traditional thrice-daily conventional hydrocortisone tablets.²⁹ The morbidity and mortality of patients with Cushing's syndrome is mainly determined by the hypertension and type 2 diabetes / insulin resistance.³⁰ This should certainly be kept in mind when discussing and exploring newer treatment options for patients with endogenous hypercortisolism. Among the contemporary adrenal suppressing agents ketoconazole, metyrapone, etomidate, mitotane, and aminogluthetimide, and newer agents such as the glucocorticoid receptor type 2 antagonist mifepristone and the somatostatin analog pasireotide have been recently approved.³¹⁻³⁵ That hypertension is linked to subclinical Cushing's syndrome has been controversially discussed, but will become increasingly important, similar to the emerging group of patients with adrenal or pituitary incidentalomas and subclinical / silent hypercortisolism or with silent pheochromocytoma.^{21,36-38} In this context, it is worthwhile thinking about a given hormone measurement, the effect at its receptor, and the distribution and density of such receptors in target tissues. This is exemplified by Crousos syndrome or primary generalized or sporadic glucocorticoid resistance and hypersensitivity.^{39,40} Individuals with certain single nucleotide polymorphisms and/or mutations in the glucocorticoid receptor gene have a higher propensity for hypertension, insulin resistance, and obesity than those without such sequence variants.⁵

Pheochromocytoma

The prevalence and pretest probability of patients with pheochromocytoma are, in descending order: multiple endocrine neoplasia type 2 (approx. 50% of patients), von Hippel Lindau syndrome (26%), familial paraganglioma syndrome (20%), neurofibromatosis type 1 (<5%), adrenal incidentaloma (<10%), hypertension and suggestive symptoms (0.5%), unselected hypertensives (0.2%). Over the last 12 years, investigators have identified several new genes involved in the inheritance of pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma.⁴¹⁻⁴⁷ This has led to the detection of preclinical pheochromocytoma / paragangliomas by genetic testing of affected and at risk family members, with many of these patients being asymptomatic, raising the question of when one should surgically intervene, and with which type of surgery, as there are now laparoscopic transperitoneal and retroperitoneoscopic approaches for adrenal pheochromocytomas.⁴⁸ Asymptomatic patients with pheochromocytoma have previously been reported in 15 of 150 patients seen at the Mayo Clinic,⁴⁹ and in 19 of 33 patients with adrenal pheochromocytomas that were incidentally discovered.⁵⁰ Advances in the biochemical screening

for pheochromocytoma include the addition of methoxytyramine for paragangliomas and the assessment of plasma free and urinary fractionated metanephrines by liquid chromatography, and tandem mass spectrometry.^{51,52} Table 2 shows test performance of plasma free and urinary fractionated metanephrines measured in various centers across the globe, where a negative test was defined as both metanephrine and normetanephrine within the reference range, and a positive test as either metanephrine or normetanephrine higher than the reference range.⁵³

Among the newer genes and proteins is TMEM127, a negative regulator of mammalian target of rapamycin (mTOR) effector proteins.^{44,45} In patients with multiple endocrine neoplasia type 2, the molecular pathogenesis of pheochromocytomas includes germline mutations in the RET proto-oncogene.^{17,58-61}

Patients with von Hippel Lindau (VHL)-associated pheochromocytoma (approx. one third) often have silent tumors, and extra-adrenal paragangliomas in up to 30%.^{37,62,63}

These extra-adrenal pheochromocytomas or paragangliomas in patients with VHL disease can be sympathetic or parasympathetic and, if located in the head and neck, are mostly unable to produce and secrete catecholamines.⁶²⁻⁶⁴

In general, extra-adrenal pheochromocytomas have a higher frequency and potential of malignancy than pheochromocytomas located in the adrenal gland.⁶⁵ Malignant pheochromocytomas (defined as the presence of chromaffin tissue at locations where such tissue should not be present, i.e. lungs, liver, bone, lymph nodes) are uncommon in patients with VHL syndrome and Multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2), with frequency rates less than 5%. Unfortunately, there are still no markers that can reliably distinguish a benign from a malignant pheochromocytoma, although germline mutations in the SDHB gene, PASS (pheochromocytoma of adrenal gland scaled score) >4, size and pheochromocytoma weight, Ki-67 index >4%, and lack of pS100 appear to be of prognostic value (see Figure 2 and Chapter 7 in the Endocrine Testing Protocol section, section editor: Christian A. Koch, by Eugen Melcescu & Christian A Koch 2012 at <http://www.endotext.org/protocols/protocols7/protocolsframe7.htm>).

Determining the screening age for pheochromocytoma in VHL germline mutation carriers should depend on the potential beneficial and negative sequelae that could occur if screening were not performed, i.e. malignancy (lower than 5% in VHL disease !), hypertension, radiation exposure from frequent imaging tests. There is marked intrafamilial variation, and the penetrance of pheochromocytoma may be as late as age 54 years. At present, experts recommend that pheochromocytoma screening should be started in childhood, at the age of 8 years. The adrenal glands can be visualized while undergoing an MRI to look for renal abnormalities in patients with VHL disease. Approximately 40% of pheochromocytomas in children have an underlying hereditary cause with germline mutations in either the SDHx genes, RET proto-oncogene, VHL gene, or neurofibromatosis type 1 gene. More than 70% of pheochromocytomas presenting in children are due to VHL disease. The diagnosis can further be established by abdominal

Table 2
Sensitivity and specificity of plasma free and urinary metanephrines

Study	Plasma free metanephrines		Urinary metanephrines	
	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Mayo clinic	96	85	94 (t)	98 (t)
NIH	99	89	97 (f) / 77 (t)	69 (f) / 93 (t)
Vienna	100	100	-	-
Perry et al. ⁵⁴	-	-	97.1	91.1
Hickman et al. ⁵⁵	100	97.6	85.7	95.1
Grouzmann et al. ⁵⁶	96	89	95	86
Peaston et al. ⁵⁷	100	96	-	-

F: fractionated; t: total metanephrines.

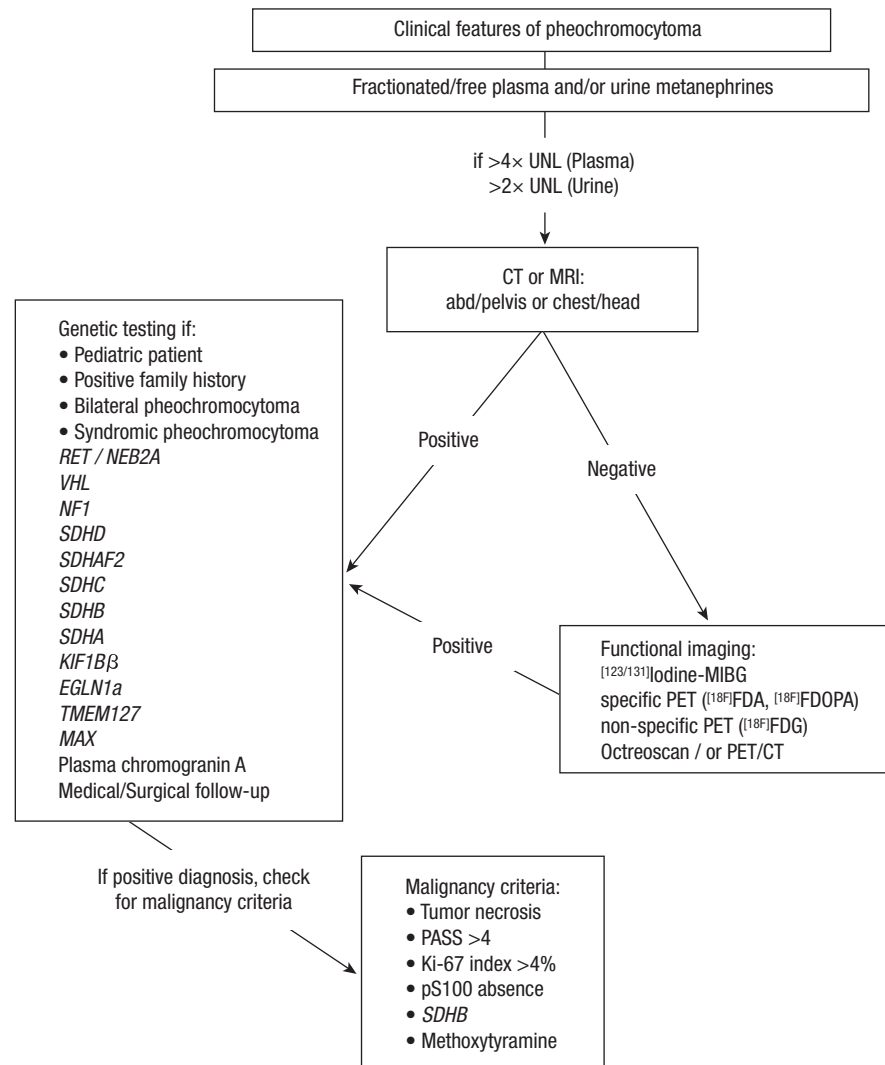


Figure 2. Flow chart for diagnostic evaluation for Pheochromocytoma. Adapted after: Waguespack SG, et al. JCEM. 2010;95:2023-37, from Chapter 7, Melcescu & Koch. Testing for endocrine hypertension. In: De Groot L, editor. Available from: www.endotext.org, section: Christian A. Koch.

computed tomography and/or magnetic resonance imaging. Positron emission tomography should only be performed in patients with metastatic disease.

Given the low frequency rate of extra-adrenal pheochromocytomas (approx. 15%) and malignant pheochromocytomas (< 5%) in patients with VHL disease, only selected patients should undergo ¹²³I-MIBG scanning to search for extra-adrenal or metastatic lesions, before adrenalectomy is performed. Some experts report a tumor size of larger than 5 cm, others of larger than 10 cm as trigger to perform ¹²³I-MIBG imaging.^{21,48} Importantly, (isolated) pheochromocytoma can be the presenting manifestation of VHL syndrome. Approximately 50% of patients with apparently isolated familial pheochromocytoma have VHL disease and approximately 10% of patients with apparently sporadic pheochromocytoma, acknowledging that a family history is not always present or reliably obtainable, and that even if VHL germline mutations were detected by certified laboratory testing in patients with non-syndromic pheochromocytoma (i.e. in 3 of 182 patients), misdiagnoses can occur.⁶⁶

A cost-effective panel of genetic profiling by performing mutation analysis for the VHL, RET, SDHB, SDHD, TMEM127, MAX, SDHC, SDHA, SDHAF2 genes is debatable for all patients presenting with apparently sporadic pheochromocytoma, since up to 33% have germline mutations in the aforementioned genes.⁶⁷

Whether non-functional pheochromocytomas in VHL patients (only clinically remarkable as adrenal masses on imaging with normal fractionated urinary metanephrines and/or normal plasma free metanephrines) require treatment/surgery, and if they are smaller than 5 cm, it remains unclear. Important aspects in this context are the questions such as; how fast do these tumors grow, if and when they cause symptoms, and if and when (at what size) they metastasize.

The likelihood of malignancy among hereditary pheochromocytoma syndromes when having a germline mutation seems to be in descending order in the following genes: SDHB, (MAX), NF1, (TMEM127), VHL, RET, SDHD. Therapy with sunitinib, a tyrosine kinase inhibitor of vascular endothelial growth factor, platelet derived growth factor, RET, c-KIT, and FLT-3 receptor, may be promising, when looking at a 21% tumor shrinkage (pelvic malignant pheochromocytoma) and reduction of plasma normetanephrine and chromogranin A after 6 months of therapy. Other experimental therapies include arsenic trioxide, radiolabelled somatostatin analogs, including Yttrium-90-DOTATOC (90Y-DOTA-TOC) and Lutetium-177-DOTA0-Tyr3-octreotate (177Lu-DOTA-TATE), the mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in combination with octreotide, novel dual PI3k/mTOR inhibitor (NVP-BE2235), and HIF1a inhibitors.^{46,68-71} After surgery (and ¹³¹I-MIBG therapy) for malignant

pheochromocytoma, the most used and effective chemotherapy regimen still consists of a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine (Averbuch protocol).

Non-traditional hormone conditions linked to hypertension

Hormonal imbalances are now present in many communities and societies, with an increasing number of obese and insulin resistant individuals compared to decades ago. Obesity-associated hypertension is very complex as there are various forms of obesity, some without insulin resistance or without any inflammatory state. As the ancient Greeks, Romans, and Egyptians emphasized “mens sana in corpore sano” should be the motto for many people today. Unfortunately, only a few are still able to listen to their internal voice and body, and train both mind and body to be strong.

Inflammatory conditions including some forms of obesity and type 2 diabetes can lower testosterone and growth hormone, leading to a decline in the lean body mass, and a further increase in fat body mass, thereby contributing to more stress and increased sympathetic nervous system activity, resting tachycardia, insulin resistance, and hypertension.⁷²⁻⁷⁷ Chronic stress can also reduce growth hormone levels, with subsequent loss of lean body mass and an increase in fat mass, with more predisposition to insulin resistance and the development of the metabolic syndrome including hypertension. While data on the relationship between growth hormone deficiency and hypertension are emerging, the link between growth hormone excess and hypertension is strong, with good evidence showing an improvement or resolution of hypertension after successful treatment of acromegalic patients.^{73,78} Whether headaches in acromegalics are linked to hypertension or the GH excess alone, or bone sequelae from it, remains unclear. Many acromegalics presenting with headaches report improvement of their headaches after normalizing insulin-like growth factor 1 levels. One should remember that mortality in acromegalics (and GH levels >2.5 ng) has been shown to be related to cardiovascular issues including, among others, hypertension, cardiomyopathy, and arrhythmias.

Testosterone deficiency has now been recognized as a problem, not only for sexual function and bone health, but also for glycemic control and cardiovascular health.⁷⁹ Serum total testosterone levels, even when measured with the best assay (currently with liquid chromatography and mass spectroscopy) often do not correlate well with symptoms and signs, illustrating the challenge of assessing intra- and inter-individual testosterone activity. A total serum testosterone level of greater than 200 ng/dl has been shown to be beneficial for bone health and risk of osteoporosis, whereas there is a wide range for sexual function and glycemic control, with most authorities considering a cut-off of 350 ng/dl.⁷²

Obese individuals also frequently are found to have low 25-hydroxy vitamin D (25-OHD) levels, with data showing an improvement in cardiovascular blood flow and function, including blood pressure, after raising 25-OHD (80). In this context, it is important to remember that biologically active vitamin D helps resorb calcium better, with some investigators having concerns about increasing cardiovascular risk due to calcium intake. However, recent studies, including those with an intake of 1 g of calcium citrate demonstrated no such risk, but rather improved coronary blood flow.⁸¹⁻⁸³ Patients with longstanding severe primary hyperparathyroidism frequently show calcifications of their coronary arteries, and several studies have linked primary hyperparathyroidism to hypertension. However, the data in this context, including studies on reversing high blood pressure by surgical treatment of primary hyperparathyroidism, are conflicting.^{84,85}

Similarly, there are data for and against the role of hypo- and hyperthyroidism in blood pressure regulation. Recently, studies

showed that hypothyroidism can raise blood pressure by volume expansion with low plasma renin levels.⁸⁶⁻⁸⁸ Typically, marked reduced sensitivity to sympathetic agonists, increasing peripheral vascular resistance, and arterial stiffness are observed in hypothyroid patients, whereas hyperdynamic circulation changes are seen in patients with hyperthyroidism.⁸⁹ Beta-blockers are preferred for blood pressure control in hyperthyroid patients, whereas calcium channel blockers and diuretics, as well as a low sodium diet, often improve blood pressure in patients with hypothyroidism. Women with subclinical hypothyroidism identified during pregnancy are at increased risk for severe pre-eclampsia compared to euthyroid women.⁹⁰ Increased cardiac output leads to a reduction in plasma renin activity and in peripheral vascular resistance, together with isolated systolic hypertension in hyperthyroid women.⁹¹

Neuroendocrinological considerations

Mineralocorticoid receptors (MR) apparently play a role in certain areas of the brain including, the (anterior) hypothalamus, hippocampus, nucleus ventromedialis hypothalami, nucleus ambiguus, nucleus tractus solitarii, locus ceruleus, area postrema, and anterior pituitary, influencing homeostatic control of blood pressure, sodium intake, water and electrolyte balance, and sympathetic activation of heart and kidneys.^{92,93} One of the mechanisms of intracerebral aldosterone / MR action leading to an increase in vascular resistance and sympathetic tone appears to be a reduction of baroreceptor discharge.⁹⁴

Excessive MR activation can promote inflammation, fibrosis, and heart disease, as well as psychiatric illness including anxiety and depression through key modulators, such as the glucocorticoid receptor (GR) and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases (11 β -HSDs).^{95,96} So-called neurosteroids, synthesized in the brain, are involved in complex interactions within and outside the brain.^{97,98} In addition, steroids also enter the brain from the peripheral circulation. Patients with chronic hypercortisolemia frequently have depression, which appears to be related to dopamine synthesis in certain brain areas.⁹⁹⁻¹⁰¹ Dopamine plays an important role in addictive behaviors, including compulsive shopping, eating, sodium appetite, gambling, and hypersexuality.¹⁰²⁻¹⁰⁶ Enkephalin surges in an anteromedial quadrant of the dorsal neostriatum have recently been found to contribute to generating intense consumption of palatable food.¹⁰⁷

The relationship between hormonal and neural pathways (hypothalamus; arcuate nucleus; ventromedial, dorsomedial, and paraventricular nucleus) that regulate energy homeostasis and body fat are well shown and reviewed in (6). Involved are glucagon-like peptide 1, neuropeptide Y, oxyntomodulin, proopiomelanocortin, pancreatic polypeptide, peptide YY, orexin, cholecystokinin, alpha-melanocyte stimulating hormone, Agouti-related protein, cocaine- and amphetamine-regulated transcript, melanin-concentrating hormone, and others. There is obviously a complex imbalance between the hunger hormone ghrelin and various satiety hormones including glucagon-like peptide 1, peptide Y, cholecystokinin, amylin.¹⁰⁸ Given the global explosion of fast food restaurants over the last several decades and the dramatic rise in obesity, especially since 1990, it is worthwhile asking the question on whether fast food is addictive in addition to being unhealthy, with inorganic phosphate in food additives causing vascular damage.¹⁰⁹⁻¹¹¹

Taste perception

One of the fundamental senses in humans is the taste system, with each taste being represented in its own separate cortical field, making up the gustotopic map in the brain.¹¹² Manipulating this fundamental taste system, for instance, by masking of unwanted

taste, can lead to commercial gains.¹¹³ So-called diet drinks with less sugar content but ingredients such as non-nutritive sweeteners like aspartame can affect perceived taste.¹¹⁴ German researchers have recently shown that obese children (age 6 to 18 years) have less sensitive taste buds when undergoing a paper strip test with the taste qualities, sweet, sour, salty, bitter and umami (savory). In that study, obese children rated sweet samples consistently as less sweet than did the normal-weight children.¹¹⁵ A sixth basic taste component, one that helps to detect dietary fat, has recently been suggested for obese subjects. The lipid taste receptor apparently is less able to detect triolein and oleic acid due to the intake of orlistat, a lipase inhibitor and weight loss medication.¹¹⁶ Salt consumption and salt appetite play an important role in blood pressure regulation and hypertension. Sodium salts often are added for flavor enhancement (for instance, to block or mask unpleasant tastes such as bitterness in cheese), or for functional purposes (i.e., preservation of food that is not immediately consumed). As the perceived intensity of sodium chloride shows a wide inter-individual variation, which in part is explained by individual taste function, the general over-consumption of salt / sodium chloride is mainly related to hedonic behavior.^{117,118} Sex hormones appear to play a role in the salt preference of men and women, as we know from studies including children and throughout pregnancy.^{119,120} During pregnancy, total serum cortisol concentrations increase, ovaries and maternal decidua produce early rises in renin levels causing 5-20 fold increases in plasma aldosterone levels in the third trimester.¹²¹ Further stimulation of aldosterone production occurs due to the increased estrogen and subsequent angiotensin II levels.¹²² Progesterone furthermore stimulates the production of another potent mineralocorticoid, deoxycorticosterone, which rises by 2-3 fold.¹²³

Normal salt discrimination is important for blood pressure control, and is dependent on the taste receptor field origin, nerve transmission and respective circuit in the brain. Oral amiloride, an epithelial sodium channel blocker that is frequently used in patients with hypertension, can severely affect the discrimination between sodium chloride and potassium chloride taste in rats.¹²⁴ Syndromes of mineralocorticoid excess typically result from overactive amiloride-sensitive sodium channels.⁸ These are located in the distal tubule and collecting ducts of the kidney, as well as other tissues, including vascular smooth muscle, sweat glands, and distal colon.¹²⁵⁻¹²⁸

In normotensive young men with a positive family history of arterial hypertension, salt loading with 5 g of sodium chloride daily for one week (which is far below the daily consumption of most Americans) did not result in an adequate suppression of aldosterone, likely increasing their risk of becoming hypertensive in the future if overconsumption of salt were continued, and if the central effects of aldosterone and stimulation of the MR were taken into account.^{92,129}

Bitter taste receptors have the function to protect against ingestion of potentially toxic substances and belong to the G-protein coupled receptor superfamily.¹³⁰ If cheese were less salted, it would taste more bitter, and would likely lead to less consumption of both salt and calories from cheese, and concomitantly consumed food items and/or alcohol (wine etc.). While the bitter taste is usually masked with increasing salt content, sour / acidic taste (commonly found in preservatives) is compensated by an admixture of sweeteners or sugar, thereby increasing the consumption of such products.¹³¹ The cephalic phase insulin release is characterized by insulin release before increasing plasma glucose levels by tasting sweet food. In Wistar rats, the non-nutritive sweetener saccharine can elicit this cephalic phase insulin release, but non-sweet starch, which is nutritive, cannot.¹³² In humans, diurnal variation of sweet taste recognition thresholds is correlated with plasma leptin levels, with the lowest thresholds in the morning and the

highest thresholds at night in non-obese subjects.¹³³ It would be interesting to know the sweet taste recognition thresholds of obese individuals with leptin resistance and often insulin resistance. Ghrelin, a 28-amino acid peptide hormone, stimulates the release of growth hormone, appetite, food-seeking behavior, and olfactory sensitivity, as well as influencing taste responsiveness, with plasma ghrelin levels being elevated before meals and reduced after eating.¹³⁴ Data from ghrelin cognate receptor (GHSR) null mice that showed significantly reduced taste responsivity to sour (citric acid) and salty (sodium chloride) tastants, suggest that ghrelin, which is present within the taste buds of the tongue, plays a local modulatory role in taste bud signaling and function.¹³⁵ In Dahl-Iwai salt-sensitive rats, continuous administration of the ghrelin receptor antagonist, [D-Lys³]-GHRP-6, can induce salt-sensitive hypertension, probably by increasing autonomic sympathetic nervous activity.¹³⁶

Ghrelin plasma levels are decreased in obese individuals, unless Prader Willi syndrome is present, in which case circulating ghrelin levels are high.¹³⁷ One could wonder how the physiology of ghrelin, satiety hormones, and hypothalamic functions in general (food intake, thirst perception, osmostat, reproductive behavior, etc.) could be manipulated to generate the perfect storm for obesity and its consequences, including hypertension with a variety of hedonic and addiction behaviors, perhaps facilitated by an evil cocktail of food additives and drugs, including antidepressive agents.^{138,139}

Conclusion

In addition to obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome, hypertension represents a major public and global health problem, most of which could probably be improved by lifestyle changes, including changing dietary habits with a lower consumption of the processed and preserved foods that generally contain higher amounts of salt than freshly preserved food items. A Cochrane Database systematic review in 2011 showed that sodium reduction reduced blood pressure by 1% in normotensives and by 3.5% in hypertensives.¹⁴⁰ In addition, an increase in physical activity can improve overall health dramatically and certainly would help achieve the ancient Greek and Roman model "mens sana in corpore sano".¹⁴¹ Endocrine hypertension is on the rise when considering non-traditional factors such as obesity-associated hypertension, testosterone, GH, and vitamin D deficiency and such like. The rare syndromes of mineralocorticoid excess are linked to overactive amiloride-sensitive sodium channels, and are becoming more common in an environment promoting sodium chloride intake. The treatment for most of these conditions consists of restricting dietary salt intake. In addition, some require special therapies including dexamethasone / hydrocortisone for patients with congenital adrenal hyperplasia, spironolactone / eplerenone for apparent mineralocorticoid excess, epithelial sodium channel inhibitors amiloride / triamterene for Liddle syndrome and for familial and sporadic hyperkalemic hypertension.

Disclosures

Prof. Christian A. Koch has served as consultant for Novo Nordisk and Ipsen, and as Principal Investigator of the SEISMIC and the TR321 trials. Together with Prof. GP Chrousos, Prof. Koch has edited a book entitled "Endocrine Hypertension" published by Springer / Humana Press, in 2012. Parts of this manuscript stem from previous reviews, including the ones from the online textbook of Prof. Leslie De Groot (Chapter 7 under the CAK Section, and Chapters 25, 26, and 35 under the GPC Section).

References

1. <http://www.healthymamericans.org/obesity/> [accessed December 12, 2012].
2. Marques-Vidal P, Ravasco P, Paccaud F. Differing trends in the association between obesity and self-reported health in Portugal and Switzerland. Data from national health surveys 1992-2007. *BMC Public Health*. 2012;12:588.
3. James WP. The fundamental drivers of the obesity epidemic. *Obes Rev*. 2008; 9 Suppl 1:6-13.
4. Franco M, Orduñez P, Caballero B, Tapia Granados JA, Lazo M, Bernal JL, et al. Impact of energy intake, physical activity, and population-wide weight loss on cardiovascular disease and diabetes mortality in Cuba, 1980-2005. *Am J Epidemiol*. 2007;166:1374-80.
5. Melcescu E, Griswold M, Xiang L, Belk S, Montgomery D, Bray M, et al. Prevalence and cardiometabolic associations of the glucocorticoid receptor gene polymorphisms N363S and BclI in obese and non-obese black and white Mississippians. *Hormones (Athens)* 2012;11:166-77.
6. Uwaifo GI. Obesity-associated hypertension. In: Koch CA, Chrousos GP, editors. *Contemporary endocrinology: Endocrine hypertension*. New York: Springer; 2013. p. 251-88.
7. Koch CA, Chrousos GP. Endocrine hypertension underlying mechanisms and therapy, contemporary endocrinology: Endocrine hypertension. New York: Springer; 2013.
8. Melcescu E, Phillips J, Moll G, Subauste JS, Koch CA. 11beta-hydroxylase deficiency and other syndromes of mineralocorticoid excess as a rare cause of endocrine hypertension. *Horm Metab Res*. 2012;44:867-78.
9. Schwartz GL, Turner ST. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem*. 2005;51:386-94.
10. Abramowitz MK, Ponda MP, Hostetter TH. Disorders of the renin-angiotensin-aldosterone system. In: Schrier RW, editor. *Renal and electrolyte disorders*. Chapter 8. 7th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 251-71.
11. Ferrari P, Bianchetti MG. Diagnostic investigations in inherited endocrine disorders of sodium regulations. In: Ranke MB, Mullis PE, editors. *Diagnostic of endocrine function in children and adolescents*. 4th ed. Basel: Karger; 2011. p. 220.
12. Litynski M. Hypertension caused by tumors of the adrenal cortex. *Pol Tyg Lek (Wars)*. 1953;8:204-8.
13. Scholl UI, Nelson-Williams C, Yue P, Grekin R, Wyatt RJ, Dillon MJ, et al. Hypertension with or without adrenal hyperplasia due to different inherited mutations in the potassium channel KCNJ5. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;7: 2533-8.
14. Krapivinsky G, Kennedy ME, Nemej J, Medina I, Krapivinsky L, Clapham DE. The G-protein-gated atrial K⁺ channel IKACH is a heteromultimer of two inwardly rectifying K⁺-channel proteins. *Nature*. 1995;374:135-41.
15. Choi M, Scholl UI, Yue P, Björklund P, Zhao B, Nelson-Williams C, et al. K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science*. 2011;331:768-72.
16. Charmandari E, Sertedaki A, Kino T, Merakou C, Hoffman DA, Hatch MM, et al. A novel point mutation in the KCNJ5 gene causing primary hyperaldosteronism and early-onset autosomal dominant hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E1532-9.
17. Koch CA, Pacak K, Chrousos GP. The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5367-84.
18. Quack I, Vonend O, Rump LC. Familial hyperaldosteronism I-III. *Horm Metab Res*. 2010;42:424-8.
19. Mulatero P. A new form of hereditary primary aldosteronism: familial hyperaldosteronism type III. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2972-4.
20. Proye CA, Mulliez EA, Carnaille BM, Lecomte-Houcke M, Decoulx M, Wémeau JL, et al. Essential hypertension: first reason for persistent hypertension after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism? *Surgery*. 1998;124: 1128-33.
21. Young WF Jr. Endocrine hypertension: then and now. *Endocr Pract*. 2010;16: 888-902.
22. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89: 1045-50.
23. Yin G, Zhang S, Yan L, Wu M, Xu M, Li F, et al. One-hour upright posture is an ideal position for serum aldosterone concentration and plasma renin activity measuring on primary aldosteronism screening. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120:388-94.
24. Kratzsch J, Wende D, Thiery J, Koch CA. Basal aldosterone-renin-ratio and aldosterone levels in healthy adults during the saline load test. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45-9:A114-A115 (German dissertation, Diana Wende, 2008, Leipzig).
25. Costa-Santos M, Kater CE, Auchus RJ. Two prevalent CYP17 mutations and genotype-phenotype correlations in 24 Brazilian patients with 17-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:49-60.
26. New MI. Male pseudohermaphroditism due to 17alpha-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest*. 1970;49:30-41.
27. Rosado A, Alegre M, Colon G. Male pseudohermaphroditism caused by enzymatic deficiency of 17-alpha-hydroxylase. 1st case reported in Puerto Rico. *Bol Asoc Med P R*. 1997;89:197-9.
28. Finkelstein GP, Kim MS, Sinai N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, et al. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:4429-38.
29. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, Ekman B, et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:473-81.
30. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:632-42.
31. Kantorovich V, Koch CA, Chrousos GP. Hypertension in patients with Cushing's syndrome. In: Koch CA, Chrousos GP, editors. *Contemporary endocrinology: Endocrine hypertension*. New York: Springer; 2013. p. 51-67.
32. Krakoff J, Koch CA, Calis KA, Nieman LK. Long-term use of a propylene-glycol containing etomidate preparation for the treatment of the ectopic corticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4104-8.
33. Uwaifo GI, Koch CA, Hirshberg B, Chen C, Hartzband P, Nieman LK, et al. Is there a therapeutic role for octreotide in patients with ectopic Cushing's syndrome? *J Endocrinol Invest*. 2003;26:710-7.
34. Singer J, Werner F, Koch CA, Bartels M, Aigner T, Lincke T, et al. Ectopic Cushing's syndrome caused by a well differentiated ACTH-secreting neuroendocrine carcinoma of the ileum. *Exp Clin Endocrinol & Diab*. 2010;118:524-9.
35. Fleseriu M, Biller BMK, Findling JW, Molitch ME, Schteingart DE, Gross C, on behalf of the SEISMIC study investigators. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2039-49.
36. Melcescu E, Gannon AW, Parent AD, Fratkin JF, Galhoo A, Nicholas WC, et al. Silent or subclinical corticotroph pituitary macroadenoma transforming into Cushing's disease: 11-year follow-up. *Neurosurgery*. In press 2012.
37. Glasker S, Neumann HPH, Koch CA, Vortmeyer AO. Von Hippel Lindau syndrome (chapter 35, Section: GP Chrousos). In: DeGroot L, editor. Available from: www.endotext.org; 2012 [accessed June 2012].
38. Piaditis G, Kaltsas GA, Androulakis II, Gouli A, Makras P, Papadogias D, et al. High prevalence of autonomous cortisol and aldosterone secretion from adrenal adenomas. *Clin Endocrinol*. 2009;71:772-9.
39. Charmandari E, Kino T. Chrousos syndrome: a seminal report, a phylogenetic enigma and the clinical implications of glucocorticoid signalling changes. *Eur J Clin Invest*. 2010;40:932-42.
40. Chrousos GP, Vingerhoeds A, Brandon D, Pugeat M, Eil C, Loriaux DL, et al. Primary cortisol resistance. *J Clin Invest*. 1982;69:1261-9.
41. Robles JF, Mercado-Asis LB, Pacak K. Pheochromocytoma: unmasking the chameleon. In: Koch CA, Chrousos GP, editors. *Contemporary endocrinology: Endocrine hypertension*. New York: Springer; 2013. p.123-48.
42. Koch CA, Eisenhofer G, Pacak K. Diagnosis and therapy of pheochromocytoma. *Med Klin*. 2000;95:655-6.
43. Offergeld C, Brase C, Yaremchuk S, Mader I, Rischke HC, Gläsker S, et al. Head and neck paragangliomas: clinical and molecular genetic classification. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67 Suppl 1:19-28.
44. Qin Y, Yao L, King EE, Buddavarapu K, Lenci RE, Chocron ES, et al. Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet*. 2010;42:229.
45. Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL, Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. *Horm Metab Res*. 2012;44:328-33.
46. Majumdar S, Friedrich CA, Koch CA, Megason GC, Fratkin JD, Moll GW. Compound heterozygous mutation with a novel splice donor region DNA sequence variant in the succinate dehydrogenase subunit B gene in a boy with malignant paraganglioma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54:473-5.
47. Santos RJ, Domingues R, Montalvao P, Magalhaes M, Bugalho MJ. Paragangliomas, caracterizacao clinica e funcional de 40 casos. Extraadrenal paragangliomas, clinical features in a Portuguese cohort of 40 cases. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2011;6:7-14.
48. Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005;366:665-75.
49. Kudva YC, Young WF, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA. Adrenal incidentaloma: an important component of the clinical presentation spectrum of benign sporadic adrenal pheochromocytoma. *Endocrinologist*. 1999;9:77-81.
50. Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR, Gill IS, Hamrahian AH. Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185: 684-8.
51. Eisenhofer G, Lenders JW, Timmers H, Mannelli M, Grebe SK, Hofbauer LC, et al. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. *Clin Chem*. 2011;57:411-20.
52. Miehle K, Kratzsch J, Lenders JW, Kluge R, Paschke R, Koch CA. Adrenal incidentaloma diagnosed as pheochromocytoma by plasma chromogranin A and plasma metanephrines. *J Endocrinol Invest*. 2005;28:1040-2.
53. Sawka AM, Prebtani AP, Thabane L, Gafni A, Levine M, Young WF Jr. A systematic review of the literature examining the diagnostic efficacy of measurement of fractionated plasma free metanephrines in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *BMC Endocr Disord*. 2004;4:2.
54. Perry CG, Sawka AM, Singh R, Thabane L, Bajnarek J, Young WF Jr. The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66:703-8.
55. Hickman PE, Leong M, Chang J, Wilson SR, McWhinney B. Plasma free metanephrines are superior to urine and plasma catecholamines and urine catecholamine metabolites for the investigation of pheochromocytoma. *Pathology*. 2009;41:173-7.

56. Grouzmann E, Drouard-Troalen L, Baudin E, Plouin PF, Muller B, Grand D, et al. Diagnostic accuracy of free and total metanephrines in plasma and fractionated metanephrines in urine of patients with pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol*. 2010;162:951-60.
57. Peaston RT, Graham KS, Chambers E, Van der Molen JC, Ball S. Performance of plasma free metanephrines measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the diagnosis of pheochromocytoma. *Clin Chim Acta*. 2010;411:546-52.
58. Koch CA, Vortmeyer AO, Huang SC, Alesci S, Zhuang Z, Pacak K. Genetic aspects of pheochromocytoma. *Endocr Regul*. 2001;35:43-52. Review. Erratum in: *Endocr Regul*. 2001;35:94.
59. Koch CA, Huang SC, Zhuang Z, Stolle C, Azumi N, Chrousos GP, et al. Somatic VHL gene deletion and point mutation in MEN 2A-related pheochromocytoma. *Oncogene*. 2002;21:479-82.
60. Huang SC, Koch CA, Vortmeyer AO, Pack SD, Lubensky IA, Chrousos GP, et al. Duplication of the mutant RET allele in trisomy 10 or loss of the wild-type allele in MEN 2-associated pheochromocytoma. *Cancer Res*. 2000;60:6223-6.
61. Koch CA. Molecular pathogenesis of MEN2-associated tumors. *Fam Cancer*. 2005;4:3-7.
62. Gaal J, van Nederveen FH, Erlic Z, Korpershoek E, Oldenburg R, Boedeker CC, et al. Parasympathetic paragangliomas are part of the Von Hippel-Lindau syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4367-71.
63. Boedeker CC, Erlic Z, Richard S, Kontny U, Gimenez-Roqueplo AP, Cascon A, et al. Head and neck paragangliomas in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:1938-44.
64. Papaspyrou K, Mewes T, Rossmann H, Fottner C, Schneider-Raetzke B, Bartsch O, et al. Head and neck paragangliomas: Report of 175 patients (1989-2010). *Head Neck*. 2012;34:632-7.
65. Bhatia KS, Ismail MM, Sahdev A, Rockall AG, Hogarth K, Canizales A. 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy for the detection of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas: CT and MRI correlation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69:181-8.
66. Eisenhofer G, Vocke CD, Elkahoulou A, Huynh TT, Prodanov T, Lenders JW, et al. Genetic screening for von Hippel-Lindau gene mutations in non-syndromic pheochromocytoma: low prevalence and false-positives or misdiagnosis indicate a need for caution. *Horm Metab Res*. 2012;44:343-8.
67. Jafri M, Maher ER. The genetics of pheochromocytoma: using clinical features to guide genetic testing. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:151-8.
68. Singer J, Koch CA, Kassahun W, Lamesch P, Eisenhofer G, Kluge R, et al. Pitfalls of diagnosis in a patient with a large recurrent pheochromocytoma. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7:749-55.
69. Grogan RH, Mitmaker EJ, Duh QY. Changing paradigms in the treatment of malignant pheochromocytoma. *Cancer Control*. 2011;18:104-12.
70. Druce MR, Kaltsas GA, Fraenkel M, Gross DJ, Grossman AB. Novel and evolving therapies in the treatment of malignant pheochromocytoma: experience with the mTOR inhibitor everolimus (RAD001). *Horm Metab Res*. 2009;41:697-702.
71. Nöbling S, Grossman AB. Signaling pathways in pheochromocytomas and paragangliomas: prospects for future therapies. *Endocr Pathol*. 2012;23:21-33.
72. Koch CA, Zitzmann M. Testosterone deficiency or male hypogonadism. In: Koch CA, Chrousos GP, editors. *Contemporary endocrinology: Endocrine hypertension*. New York: Springer; 2013.
73. Towie THP, Merriam GR. Hypertension in growth hormone excess and deficiency. In: Koch CA, Chrousos GP, editors. *Contemporary endocrinology: Endocrine hypertension*. New York: Springer; 2013. p. 151-79.
74. Cornford AS, Barkan AL, Horowitz JF. Rapid suppression of growth hormone concentration by overeating: potential mediation by hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:824-30.
75. Friedrich N, Roszkopf D, Brabant G, Volzke H, Nauck M, Wallaschofski H. Associations of anthropometric parameters with serum TSH, prolactin, IGF-1, and testosterone levels: results of the study of health in Pomerania (SHIP). *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118:266-73.
76. Maison P, Griffin S, Nicoué-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P. Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials. Impact of growth hormone treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:2192-9.
77. Bannink EMN, Van der Palen RLF, Mulder PGH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Long-term follow-up of GH-treated girls with Turner syndrome: BMI, blood pressure, body proportions. *Horm Res*. 2009;71:336-42.
78. Colao A, Terzolo M, Bondanelli M, Galderisi M, Vitale G, Reimondo G, et al. GH and IGF-1 excess control contributes to blood pressure control: results of an observational, retrospective, multicenter study in 105 hypertensive acromegalic patients on hypertensive treatment. *Clin Endocrinol*. 2008;69:613-20.
79. Ullah MI, Washington T, Kazi M, Tamanna S, Koch CA. Testosterone deficiency as a risk factor for cardiovascular disease. *Horm Metab Res*. 2011;43:153-64.
80. Ullah MI, Uwaifo GI, Nicholas WC, Koch CA. Does vitamin D deficiency cause hypertension? Current evidence from clinical studies and potential mechanisms. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:579640.
81. Torres MR, Sanjuliani AF. Does calcium intake affect cardiovascular risk factors and/or events? *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67:839-44.
82. Welles CC, Schafer AL, Vittinghoff E, Shlipak MG, Whooley MA, Ix JH. Urine calcium excretion, cardiovascular events, and mortality in outpatients with stable coronary artery disease (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol*. 2012 Sep 10. doi:pii: S0002-9149(12)01932.
83. Burt MG, Mangelsdorf BL, Srivastava D, Petersons CJ. Acute effect of calcium citrate on serum calcium and cardiovascular function. *J Bone Miner Res*. 2012 Sep 18. doi:10.1002/jbmr.1761.
84. Heyliger A, Tangpricha V, Weber C, Sharma J. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2009;146:1042-7.
85. Carreli AL, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism and hypertension. In: Koch CA, Chrousos GP, editors. *Contemporary endocrinology: Endocrine hypertension*. New York: Springer; 2013. p.181-94.
86. Stabouli S, Papakatsika S, Kotsis V. Hypothyroidism and hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8:1559-65.
87. Ittermann T, Thamm M, Wallaschofski H, Rettig R, Völzke H. Serum thyroid-stimulating hormone levels are associated with blood pressure in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:828-34.
88. Cai Y, Ren Y, Shi J. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data. *Hypertens Res*. 2011;34:1098-105.
89. Mazza A, Beltramello G, Armigliato M, Montemurro D, Zorzan S, Zuin M, et al. Arterial hypertension and thyroid disorders: what is important to know in clinical practice? *Ann Endocrinol (Paris)*. 2011;72:296-303.
90. Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012;119(2 Pt 1):315-20.
91. Marcisz C, Nowakowski G, Marcisz-Orzel M, Sioma-Markowska U, Gladysz R, Zajdel-Stachon M. The concentration of blood pressure regulating hormones in premenopausal women with isolated systolic hypertension related to hyperthyroidism. *Neuro Endocrinol Lett*. 2012;33:81-9.
92. Gomez-Sanchez EP. Central mineralocorticoid receptors and cardiovascular disease. In: Koch CA, Chrousos GP, editors. *Contemporary endocrinology: Endocrine hypertension*. New York: Springer; 2013. p. 289-309.
93. Kageyama Y, Bravo EL. Hypertensive mechanisms associated with centrally administered aldosterone in dogs. *Hypertension*. 1988;11(6 Pt 2):750-3.
94. Wang W, McClain JM, Zucker IH. Aldosterone reduces baroreceptor discharge in the dog. *Hypertension*. 1992;19:270-7.
95. Odermatt A, Kratschmar DV. Tissue-specific modulation of mineralocorticoid receptor function by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: An overview. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;350:168-86.
96. Kolkhof P, Borden SA. Molecular pharmacology of the mineralocorticoid receptor: Prospects for novel therapeutics. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;350:310-7.
97. Vaudry H, Tsutsui K. Research topic: neurosteroids. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:126.
98. Koch CA, Bornstein SR, Pacak K, Chrousos GP. How does metyrapone reduce seizures? *Neurosurg Rev* 1998;21:302-3.
99. Koch CA, Bornstein SR, Chrousos GP, Stratakis CA. [Primary pigmented nodular adrenocortical dysplasia (PPNAD) within the scope of Carney complex as the etiology of Cushing syndrome]. *Med Klin (Munich)*. 2000;95:224-30.
100. Robyn JA, Koch CA, Montalto J, Yong A, Warne GL, Batch JA. Cushing's syndrome in childhood and adolescence. *J Paediatr Child Health*. 1997;33:522-7.
101. Pacak K, Tjurmina O, Palkovits M, Goldstein DS, Koch CA, Hoff T, et al. Chronic hypercortisolemia inhibits dopamine synthesis and turnover in the nucleus accumbens: an in vivo microdialysis study. *Neuroendocrinology*. 2002;76:148-57.
102. Hartston H. The case for compulsive shopping as an addiction. *J Psychoactive Drugs*. 2012;44:64-7.
103. Blum K, Chen AL, Giordano J, Borsten J, Chen TJ, Hauser M, et al. The addictive brain: all roads lead to dopamine. *J Psychoactive Drugs*. 2012;44:134-43.
104. Inagaki HK, Ben-Tabou de-Leon S, Wong AM, Jagadish S, Ishimoto H, Barnea G, et al. Visualizing neuromodulation in vivo: TANGO-mapping of dopamine signaling reveals appetite control of sugar sensing. *Cell*. 2012;148:583-95.
105. Witjas T, Eusebio A, Fluchère F, Azulay JP. Addictive behaviors and Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2012;168:624-33.
106. Liedtke WB, McKinley MJ, Walker LL, Zhang H, Pfenning AR, Drago J, et al. Relation of addiction genes to hypothalamic gene changes subserving genesis and gratification of a classic instinct, sodium appetite. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:12509-14.
107. Difeliceantonio AG, Mabrouk OS, Kennedy RT, Berridge KC. Enkephalin surges in dorsal neostriatum as a signal to eat. *Curr Biol*. 2012;22:1918-24.
108. Monteleone P, Piscitelli F, Scognamiglio P, Monteleone AM, Canestrelli B, Di Marzo V, et al. Hedonic eating is associated with increased peripheral levels of ghrelin and the endocannabinoid 2-arachidonoyl-glycerol in healthy humans: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E917-24.
109. Garber AK, Lustig RH. Is fast food addictive? *Curr Drug Abuse Rev*. 2011;4:146-62.
110. Na ES, Morris MJ, Johnson AK. Opioid mechanisms that mediate the palatability of and appetite for salt in sodium replete and deficient states. *Physiol Behav*. 2012;106:164-70.
111. Ritz E, Hahn K, Ketteler M, Kuhlmann MK, Mann J. Phosphate additives in food—a health risk. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109:49-55.
112. Chen X, Gabitto M, Peng Y, Ryba NJ, Zuker CS. A gustotopic map of taste qualities in the mammalian brain. *Science*. 2011;333:1262-6.
113. Anand V, Kharb V, Kataria M, Kukka V, Choudhury PK. Taste assessment trials for sensory analysis of oral pharmaceutical products. *Pak J Pharm Sci*. 2008;21:438-50.
114. Fitch C, Keim KS; Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and non-nutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112:739-58.

115. Overberg J, Hummel T, Krude H, Wiegand S. Differences in taste sensitivity between obese and non-obese children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2012; 97:1048-52.
116. Pepino MY, Love-Gregory L, Klein S, Abumrad NA. The fatty acid translocase gene CD36 and lingual lipase influence oral sensitivity to fat in obese subjects. *J Lipid Res*. 2012;53:561-6.
117. Leshem M. Biobehavior of the human love of salt. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33:1-17.
118. Hayes JE, Sullivan BS, Duffy VB. Explaining variability in sodium intake through oral sensory phenotype, salt sensation and liking. *Physiol Behav* 2010;100: 369-80.
119. Verma P, Mittal S, Ghildiyal A, Chaudhary L, Mahajan KK. Salt preference: age and sex related variability. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2007;51:91-5.
120. Duffy VB, Bartoshuk LM, Striegel-Moore R, Rodin J. Taste changes across pregnancy. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;855:805-9.
121. Wilson M, Morganti AA, Zervoudakis I, Letcher RL, Romney BM, Von Oeyon P, et al. Blood pressure, the renin-aldosterone system and sex steroids throughout normal pregnancy. *Am J Med*. 1980;68:97-104.
122. Escher G. Hyperaldosteronism in pregnancy. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2009; 3:123-32.
123. Casey ML, Winkel CA, Guerami A, MacDonald PC. Mineralocorticosteroids and pregnancy: regulation of extra-adrenal deoxycorticosterone production by estrogen. *J Steroid Biochem*. 1987;27:1013-5.
124. Blonde G, Jiang E, Garcea M, Spector AC. Learning-based recovery from perceptual impairment in salt discrimination after permanently altered peripheral gustatory input. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;299: R1027-36.
125. Muhammad E, Leventhal N, Parvari G, Hanukoglu A, Hanukoglu I, Chalifa-Caspi V, et al. Autosomal recessive hyponatremia due to isolated salt wasting in sweat associated with a mutation in the active site of carbonic anhydrase 12. *Hum Genet*. 2011;129:397-40.
126. Garthy H, Palmer LG. Epithelial sodium channels: function, structure, and regulation. *Physiol Rev*. 1997;77:359-96.
127. Daniel L, Meret L, Geneviève E, Felix JF, Brigitte MF. High salt intake down-regulates colonic mineralocorticoid receptors, epithelial sodium channels and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2. *PLoS ONE*. 2012;7:e37898.
128. Van Renterghem C, Lazdunski M. A new non-voltage-dependent, epithelial-like Na⁺ channel in vascular smooth muscle cells. *Pflugers Arch*. 1991;419:401-8.
129. Schlaich MP, Klingbeil AU, Jacobi J, Delles C, Schneider MP, Schmidt BM, et al. Altered aldosterone response to salt intake and angiotensin II infusion in young normotensive men with parental history of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2002;20:117-24.
130. Pydi SP, Upadhyaya J, Singh N, Pal Bhullar R, Chelikani P. Recent advances in structure and function studies on human bitter taste receptors. *Curr Protein Pept Sci*. 2012 Oct 9. Singh 2011.
131. DeSimone JA, Lyall V. Taste receptors in the gastrointestinal tract III. Salty and sour taste: sensing of sodium and protons by the tongue. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;291:G1005-10.
132. Tonosaki K, Hori Y, Shimizu Y, Tonosaki K. Relationships between insulin release and taste. *Biomed Res*. 2007;28:79-83.
133. Nakamura Y, Sanematsu K, Ohta R, Shirotsaki S, Koyano K, Nonaka K, et al. Diurnal variation of human sweet taste recognition thresholds is correlated with plasma leptin levels. *Diabetes*. 2008;57:2661-5.
134. Tong J, Mannea E, Aimé P, Pfluger PT, Yi CX, Castaneda TR, et al. Ghrelin enhances olfactory sensitivity and exploratory sniffing in rodents and humans. *J Neurosci*. 2011;31:5841-6.
135. Shin YK, Martin B, Kim W, White CM, Ji S, Sun Y, et al. Ghrelin is produced in taste cells and ghrelin receptor null mice show reduced taste responsiveness to salty (NaCl) and sour (citric acid) tastants. *PLoS One*. 2010;5:e12729.
136. Sato T, Nakashima Y, Nakamura Y, Ida T, Kojima M. Continuous antagonism of the ghrelin receptor results in early induction of salt-sensitive hypertension. *J Mol Neurosci*. 2011;43:193-9.
137. Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS, et al. Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome. *Nat Med*. 2002;8: 643-4.
138. De Silva A, Salem V, Matthews PM, Dhillo WS. The use of functional MRI to study appetite control in the CNS. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:764017.
139. Tamanna S, Ullah MI, Pope CP, Koch CA. Quetiapine-induced sleep related eating disorder-like behavior: a case series. *J Med Case Rep*. 2012;6:380.
140. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD004022.
141. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT; Lancet Physical Activity Series Working Group. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012;380:219-29.



XIV

Congresso Português de Endocrinologia

64^a Reunião Anual
da SPEDM

24 a 27 de Janeiro de 2013
HOTEL PORTO PALÁCIO



SPEDM
Sociedade Portuguesa de Endocrinologia
Diabetes e Metabolismo

XIV Congresso Português de Endocrinologia

64ª Reunião Anual da SPEDM

24 a 27 de Janeiro de 2013 • HOTEL-PORTO PALÁCIO



HORÁRIO	24 Janeiro (5ª Feira)	HORÁRIO	25 Janeiro (6ª Feira)	HORÁRIO	26 Janeiro (Sábado)	HORÁRIO	27 Janeiro (Domingo)
10h00	Abertura do Secretariado	8h30 9h30	COMUNICAÇÕES ORAIS III COMUNICAÇÕES ORAIS IV	8h30 9h15	COMUNICAÇÕES ORAIS V COMUNICAÇÕES ORAIS VI	8h30 9h30	COMUNICAÇÕES ORAIS VII COMUNICAÇÕES ORAIS VIII
		9h30 10h30	DEBATE "Preservação da Fertilidade nas doenças endócrinas: o que há de novo" <i>Teresa Almeida Santos</i> SPEDM/SPMR Patrocínio SERONO	9h15 10h45	PAINEL DE PERITOS - CASOS CLÍNICOS "Tumores Neuro-endócrinos" SPEDM/SPO - Tratamento dos TNE <i>Dermot O'Toole</i> - Casos Clínicos de TNE Patrocínio IPSEN	9h30 10h15	DEBATE "Colaboração Angola Portugal: Oportunidades de cooperação"
		10h30 11h00	Café e visita aos Cartazes	10h45 11h15	Café e visita aos Cartazes	11h00 11h30	Café e visita aos Cartazes
		11h00 12h00	SESSÃO DE ABERTURA E CONFERÊNCIA INAUGURAL "Hypogonadism - pituitary and other effects now and in history" <i>John Wass</i>	11h15 12h00	CONFERÊNCIA III "Endocrine Hypertension" <i>William Young</i>	11h30 12h45	CONFERÊNCIA V "Inovação em Portugal: é possível?" <i>Manuela Carvalho</i> DEBATE
		12h00 13h30	SIMPÓSIO NOVO NORDISK "Uma nova visão no tratamento da Diabetes"	12h00 13h30	SIMPÓSIO MERCK, SHARP & DOHME "O papel dos Fármacos Inovadores no tratamento da Diabetes no Séc. XXI"	12h45 13h30	SESSÃO DE ENCERRAMENTO ENTREGA DE PRÉMIOS
		13h30 15h00	ALMOÇO DE TRABALHO Patrocínio NOVO NORDISK	13h30 15h00	ALMOÇO DE TRABALHO Patrocínio MSD	13h30 15h00	ALMOÇO DE TRABALHO
	CURSOS PRÉ CONGRESSO	15h00 15h45	CONFERÊNCIA II "Comprender, compreender, hacerse comprender" <i>Daniel Figueroa</i>	15h00 15h45	ENCONTROS COM O ESPECIALISTA 1- "Estudo imagiológico da área selar" 2- "Tumores hipofisários não funcionantes" 3- "Metabolismo dos lípidos - aspetos práticos da dislipidemia" Patrocínio BIAL 4- "Doenças Endócrinas e gravidez" 5- "Melhor Gestão da Diabetes: como transformar números em decisões clínicas" Patrocínio ABBOTT 6- "HIV - Repercussões Endócrino-metabólicas"		
11h00 18h00	11h/18h CURSO 1 Ecografia e Citologia da Tiróide 13h <i>Almoço de trabalho</i> 16h <i>Café</i> Apoio GENERAL ELECTRIC e SIEMENS	15h45 17h15	PAINEL DE PERITOS - CASOS CLÍNICOS "Tumores da Hipófise" - Pasereóido na Acromegalia <i>Rosario Pivonello</i> - Casos Clínicos de Tumores da Hipófise Patrocínio NOVARTIS ONCOLOGY	15h45 17h15	4th Joint Meeting SEEN/SPEDM "Citologia Aspirativa da Tiróide" Patrocínio MERCK SERONO		
	14h/18h CURSO 2 Nutrição Clínica 16h <i>Café</i>	17h15 17h45	Café e visita aos Cartazes	17h15 17h45	Café e visita aos Cartazes		
	14h/18h CURSO 3 Investigação Epidemiológica e Análise de Dados 16h <i>Café</i>	17h45 19h15	SIMPÓSIO BRISTOL - MYERS SQUIBB /ASTRAZENECA "O papel do Rim na Homeostase da glicose"	17h45 19h15	SIMPÓSIO BOEHRINGER INGELHEIM/ LILLY "Podemos ir mais além na Gestão da Diabetes tipo 2?"		
	14h/18h CURSO 4 Insulinoterapia na Diabetes tipo 2 16h <i>Café</i> Patrocínio SANOFI-AVENTIS	19h15 20h30	ASSEMBLEIA GERAL DA SPEDM	19h15 20h15	REUNIÕES DOS GRUPOS DE ESTUDO		
18h00 19h00	COMUNICAÇÕES ORAIS I COMUNICAÇÕES ORAIS II	21h00	JANTAR	21h00	JANTAR DO CONGRESSO		
19h00 20h00	FÓRUM DO INTERNO E DO JOVEM ESPECIALISTA						
20h00 20h30	ASSEMBLEIA DO COLÉGIO DA OM						



www.congressoportuguesdeendocrinologia.com



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



COMUNICAÇÕES ORAIS

XIV Congresso Português de Endocrinologia/64ª Reunião Anual da SPEDM

Porto, 24 a 27 de Janeiro de 2013

CO001. REFERENCIAÇÃO PARA UMA CONSULTA MULTIDISCIPLINAR DE PÉ DIABÉTICO: ANÁLISE DA QUALIDADE DA INFORMAÇÃO

M. Monteiro-Soares^{1,2}, D. Martins-Mendes^{1,3}, R. Guimarães¹, E. Lemos¹, A. Távora¹, J. Sobral¹, I. Duarte¹, J. Campos-Lemos¹, D. Brandão¹, M. Madureira¹, M. Ribeiro¹, M.J. Oliveira¹

¹Consulta Multidisciplinar de Pé Diabético. Departamento de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia. Espinho EPE. ²CIDES/CINTESIS; ³Departamento de Bioquímica (U38-FCT). Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Uma correcta identificação e descrição do pé do diabético em risco é essencial para alocação adequada dos recursos e comunicação interprofissional eficiente. Em 2010 foi publicada circular normativa contendo a informação necessária a recolher e os procedimentos a adoptar. Com base neste documento, efectuou-se um estudo coorte prospectivo, incluindo consecutivamente os últimos 100 pedidos de referenciação à Consulta Multidisciplinar de Pé Diabético para analisar a qualidade da informação contida nos mesmos. Recolheram-se variáveis demográficas, de caracterização da Diabetes, grau de risco de desenvolvimento de úlcera e caracterização de úlcera (quando existente). Os pacientes referenciados tinham idade média de 68 anos, sendo 54 homens. O período mediano entre pedido e realização da consulta foi 16 dias. Dos pedidos, 56 foram provenientes dos Cuidados de Saúde primários e os restantes dos diversos serviços hospitalares. Da informação clínica enviada constava: 61 utentes diabéticos tipo 2, 5 tipo 1; 24 com diminuição dos pulsos e 11 da sensibilidade ao monofilamento; história de complicações podológicas prévias em 3. Nenhum apresentou a classificação de risco proposta pela DGS e apenas em 3 foi possível aplicá-la. 54 apresentavam úlceras, estando descrita infecção em 18 (antibioterapia prescrita em 15) e necrose em 4. 21 úlceras localizavam-se nos dedos, 16 na planta e 4 no dorso; 3 eram descritas como superficiais e 3 com atingimento tendinoso ou ósseo. O motivo da referenciação foi presença de úlceras em 55 pedidos, 18 alterações vasculares e/ou sensitivas, 17 onicopatia e 10 outros motivos. A ausência de informação variou entre 34 (relativamente ao tipo de diabetes) e 97% (quanto à existência de complicações prévias). Apesar da informação necessária para caracterização adequada do pé do diabético ser simples e rápida de colher, é escassa nos pedidos de referenciação. Iniciativas no sentido

de promover e estandardizar a informação a registar nos pedidos são fundamentais.

CO002. INFLUÊNCIA DA CONTAGEM DE HIDRATOS DE CARBONO NA TENSÃO PSICOLÓGICA DE INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1

M. Duarte¹, C. Guerra², J. Leao³, D. Matias², I. Dias², A. Távora⁴, E. Lemos⁴, J. Duarte⁴, J. Sobral⁴, G. Rocha⁵, M. Ribeiro⁵, S. Monteiro⁵, M.J. Oliveira⁵

¹Nutricionista. ²Serviço de Nutrição e dietética; ⁴Consulta de Ensino da Diabetes-Enfermagem; ⁵Serviço de Endocrinologia. CHVNG/Espinho, E.P.E. ³Estagiário de Nutrição da CESPU.

Introdução: A contagem de hidratos de carbono (HC), como metodologia de tratamento, tem sido utilizada com o intuito da otimização do controlo glicémico dos doentes. Assim, sendo o homem um ser biopsicossocial, importa não descurar a influência desta coadjuvante terapêutica na qualidade de vida do indivíduo, outome de saúde onde a Diabetes Mellitus tipo 1 exerce enorme influência.

Objetivo: Avaliar o impacto desta estratégia nutricional num dos domínios clínicos que interfere na atitude subjetiva do constructo qualidade de vida, a tensão psicológica.

Métodos: A recolha da informação necessária para este estudo proveio da aplicação de dois questionários – o Diabetes Health Profile e o Questionário de Contagem de Hidratos de Carbono. Tipo de Estudo: Observacional Transversal. População: Sessenta e dois indivíduos da Consulta Externa dos Serviços de Endocrinologia e de Nutrição do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho.

Resultados: Após comparação entre o rigor na contagem de HC e a tensão psicológica, verificou-se que, nesta escala, os indivíduos menos rigorosos eram afetados negativamente pela utilização quotidiana desta metodologia, apresentando scores superiores no que toca a esta dimensão. Desta forma, numa refeição com lacticínios os valores mais elevados de tensão psicológica situaram-se no grupo de indivíduos menos rigorosos, particularmente naqueles em que os gramas de HC calculados excediam o valor exato ($p=0,041$). Quanto à refeição principal avaliada, onde a ausência de acerto foi total, constataram-se diferenças estatisticamente significativas em relação a um erro na contagem de HC positivo ou negativo [tensão psicológica nos doentes com contagem por excesso: 30,36% (16,67) vs por défice: 20,14% (10,65); $p=0,008$].

Conclusão: Embora o método de contagem pareça condicionar favoravelmente o plano alimentar, minimizando a monotonia e aumentando a flexibilização, a sua utilização acarreta também desvantagens marcadas na qualidade de vida, quando se consideram parâmetros como a tensão psicológica.

CO003. RIGOR NA CONTAGEM DE HIDRATOS DE CARBONO EM DOENTES COM DIABETES TIPO 1 SEGUIDOS NA CONSULTA DE ENDOCRINOLOGIA / NUTRIÇÃO NO CHVNG/E, E.P.E.

C. Guerra¹, J. Leal², M. Duarte³, D. Matias¹, I. Dias¹, A. Tavora⁴, E. Lemos⁴, J. Duarte⁴, J. Sobral⁴, G. Rocha⁵, M. Ribeiro⁵, S. Monteiro⁵, M.J. Oliveira⁵

¹Serviço de Nutrição e Dietética; ⁴Consulta de Ensino da Diabetes-Enfermagem; ⁵Serviço de Endocrinologia. CHVNG/Espinho, E.P.E. ²Estagiário de Nutrição da CESPU; ³Nutricionista.

Introdução: Os hidratos de carbono (HC) são o principal nutriente a influenciar a resposta glicémica pós-prandial. A terapêutica com esquema intensivo de insulina pressupõe a utilização da contagem de HC, essencial na determinação da dose exata de insulina rápida a administrar.

Objetivo: Verificar se os doentes diabéticos tipo 1 submetidos a tratamento intensivo de insulina, e com contagem de HC: aplicam a contagem diariamente; a realizam com rigor; conhecem a sua razão HC/Insulina.

Métodos: Aplicação de um questionário para avaliação da contagem de HC em três refeições (uma refeição principal e duas intermédias, uma com e outra sem lacticínios), elaborado para o efeito. Tipo de estudo: Observacional transversal. População: Sessenta e dois indivíduos, com HbA1c média de $8,18 \pm 1,29$, da consulta externa dos serviços de endocrinologia/nutrição deste centro hospitalar.

Resultados: Do total da amostra, quinze indivíduos (24,2%) dizem não cumprir a contagem de HC, dando como principal motivo falta de tempo (53,5%). Constatou-se que: na refeição intermédia com lacticínios, com 52 g de HC, a contagem realizada variou entre 4 g e 127 g (min e máx), sendo a média de $52,0 \pm 18,1$ g e apenas vinte e dois indivíduos (41,5%) eram rigorosos; na refeição intermédia sem lacticínios, com 40 g de HC, variou entre 3 e 150 g (min e máx), com média de $39,6 \pm 18,9$ g, sendo a maioria dos inquiridos (58,5%) rigorosa; na refeição principal, com 51g de HC, nenhum doente foi rigoroso, variando a contagem entre 10 e 215 g, com uma média de $55,0 \pm 31,0$. Analisando o conhecimento relativo à razão HC/Insulina, verificou-se que 8,1% a desconhece.

Conclusão: Um grande número de doentes diabéticos não conhece a sua razão HC/Insulina e não aplica a contagem de HC no seu dia a dia. A contagem de HC é realizada com uma elevada percentagem de erro o que dificulta o controlo metabólico.

CO004. VARIAÇÃO DO CONTROLO GLICÉMICO DO DIABÉTICO INTERNADO DE ACORDO COM O TEMPO DE INTERNAMENTO E DIAGNÓSTICO PRINCIPAL

A.M. Silva, M. Almeida Ferreira, S. Teixeira, A.R. Caldas, R. Xavier, T. Gonçalves, A. Giestas, J. Vilaverde, C. Amaral, A. Carvalho, C. Freitas, I. Palma, S. Pinto, F. Pichel, H. Rei Neto, J. Dores, R. Carvalho, H. Cardoso, C. Bacelar, H. Ramos, F. Borges

Hospital de Santo António. Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: O controlo glicémico dos doentes hospitalizados é variável e influenciado por factores inerentes ao próprio internamento.

Objetivo: Avaliação do perfil glicémico e tratamento hipoglicemiante dos diabéticos internados num hospital central, de acordo com o tempo de internamento e diagnóstico principal.

Métodos: Avaliação transversal dos dados clínicos de diabéticos hospitalizados (por entrevista individual e consulta dos processos informatizados). Análise individual da glicemia mínima (min) e máxima (máx) nas 24h precedentes. Divisão dos doentes em grupos de acordo com o tempo de internamento no dia do estudo: A: 1-3 dias (n = 27), B: 4-7 dias, (n = 36), C: 8-14 dias (n = 30), D: 15-30 dias (n = 34) e E: > 30 dias (n = 14) e tipo de diagnóstico principal (infecção/outro). Exclusão de doentes internados em obstetria, infecciosa ou pediatria. Tratamento de dados pelo programa Excel 2007 e SPSS 20.0, com os testes t-Student e Oneway Anova (variáveis contínuas) e Qui-quadrado (categóricas).

Resultados: Foram estudados 141 doentes, com tempo de internamento de $25,8 \pm 20,9$ dias (2-118), tendo o estudo sido feito, em média, ao 14º dia de internamento (1-68, mediana: 9). As glicemias mais elevadas ocorreram no grupo B, tendo sido progressivamente menores para tempos de internamento maiores (min/máx – grupo A: $134,5/210,7$ mg/dl; B: $158,6/268,1$ mg/dl; C: $122,5/261,4$ mg/dl; D: $115,4/238,5$ mg/dl; E: $99,3/239,0$ mg/dl, $p < 0,001$). A taxa de insulínização dos doentes foi máxima no grupo E (57,1%) e mínima no B (19,4%, $p > 0,05$), ao contrário do tratamento antidiabético oral (7,1% vs 30,6%). O controlo glicémico no grupo “infecção” foi pior que no “outro diagnóstico” (min/máx: $125,0/254,2$ mg/dl vs $121,8/235,6$ mg/dl, $p > 0,05$) e a taxa de insulínização menor (10,7% vs 36,0%, $p = 0,01$).

Conclusão: O pior controlo metabólico ocorreu no final da primeira semana de internamento e em doentes com diagnóstico de infecção. Nessas situações, houve menor insulínização e maior tratamento isolado com antidiabéticos orais. Os autores alertam para a importância da insulínoterapia no controlo metabólico dos doentes, principalmente em contexto infeccioso.

CO005. AVALIAÇÃO DO IMPACTO DOS NOVOS CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL – EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL GARCIA DE ORTA

H. Vara Luiz, B. Dias Pereira, T. Nunes da Silva, A. Veloza, A.C. Matos, I. Manita, M.C. Cordeiro, L. Raimundo, J. Portugal

Serviço de Endocrinologia e Diabetes. Hospital Garcia de Orta (HGO), E.P.E. Almada.

Introdução: Os critérios de diagnóstico de Diabetes Gestacional (DG) foram recentemente modificados e implementados em Portugal em Janeiro-2011. Pretende-se avaliar o seu impacto nas características maternas e do recém-nascido (RN).

Métodos: Foram analisados retrospectivamente os processos clínicos das grávidas com DG, com 1ª consulta entre 1-Abril e 30-Setembro-2010. Procedeu-se a comparação com igual período em 2011. A análise estatística foi efectuada em SPSS 20.

Resultados: Nos referidos semestres de 2010 e de 2011 foram estudadas 51 e 78 grávidas, respectivamente. Em 2010 a mediana do tempo de gravidez até ao diagnóstico de DG foi 29 semanas, comparativamente a 25 semanas em 2011 ($p < 0,001$). A mediana do tempo de gravidez até à 1ª consulta hospitalar foi de 31,5 semanas em 2010 e 28 semanas em 2011 ($p < 0,001$). Em 2011 o diagnóstico de DG foi efectuada pela prova de tolerância à glicose oral (PTGO) às 24-28 semanas em 65,4%, pelo jejum no 1º trimestre em 28,2% e por critérios antigos em 6,4%. A percentagem de grávidas medicadas com insulina foi de 29,4% em 2010 e de 50,6% em 2011 ($p = 0,017$). Em 2010, 11,8% dos RN foram macrossómicos e em 2011 esse valor foi de 1,3% ($p = 0,016$). Os RN grandes para a idade gestacional (GIG) foram 21,6% em 2010 e 9,1% em 2011 ($p = 0,047$). A morbilidade neonatal foi de 5,9% em 2010 e 14% em

2011 ($p = 0,136$). Em 2010 obteve-se resultado normal na prova de reclassificação em 84,4%, comparativamente a 75,6% em 2011 ($p = 0,347$).

Conclusão: O número de grávidas com DG aumentou em 53% de 2010 para 2011. Em 2011 o diagnóstico de DG, bem como a 1ª consulta foram realizados mais precocemente. A maioria dos diagnósticos ocorreu às 24-28 semanas mas um número considerável foi efectuado no 1º trimestre. Aumentou a percentagem de grávidas sob insulino-terapia e obteve-se menor proporção de RN com macrosomia e GIG. A percentagem de RN com morbilidade, bem como o resultado da prova de reclassificação não foram estatisticamente diferentes entre 2010 e 2011. Após a implementação dos novos critérios observou-se um diagnóstico mais precoce e um tratamento mais agressivo da DG, o que pode ter contribuído para a redução de algumas complicações do RN.

CO006. DIABETES MELLITUS TIPO 1 E GRAVIDEZ: IMPACTO DO CONTROLO METABÓLICO NAS COMPLICAÇÕES MATERNAS E PERINATAIS

C. Moreno¹, L. Ruas¹, S. Paiva¹, E. Marta², M. Alves¹, S. Gouveia¹, J. Saraiva¹, D. Guelho¹, P. Moura², M. Carvalheiro¹, F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Obstetrícia. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra-HUC, E.P.E.

Introdução: A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) corresponde a 1% de todas as gestações complicadas por diabetes, representando um risco importante para a grávida e feto. O acompanhamento multidisciplinar da grávida pode contribuir para a melhoria do controlo glicémico e, desta forma, minimizar as complicações maternas e perinatais.

Objetivo: Caracterizar as grávidas com DM1 seguidas na Consulta de Endocrinologia/Obstetrícia até à data. Correlacionar o seu controlo metabólico com complicações maternas e perinatais.

Métodos: Estudo retrospectivo dos dados clínicos, analíticos e terapêutica de 158 grávidas com DM1 assistidas entre 1995 e 2012. Analisada patologia materna, tipo de parto e morbilidade perinatal de acordo com o controlo metabólico, utilizando SPSS 21.0®.

Resultados: Amostra constituída por 158 grávidas, idade média de $28,7 \pm 5,3$ anos, com DM1 em média há $11,8 \pm 7,2$ anos, seguidas desde as $9,8 \pm 5,4$ semanas de gestação, A1c média no 1º Trimestre = $7,7 \pm 1,5\%$, no 2ºT = $6,5 \pm 0,9\%$ e no 3ºT = $6,6 \pm 0,9\%$. Relativamente às complicações maternas refere-se: agravamento de microangiopatia em 19 (12,1%) e apenas 2 episódios de cetoacidose (1,3%). Ameaça de parto pré-termo em 40 grávidas (25,3%), HTA gestacional em 17 (10,8%), pré-eclampsia em 20 (12,7%) e rotura prematura de membranas pré-termo em 24 (15,2%). A morbilidade perinatal foi significativamente superior nas mulheres com A1c > 7% no 1ºT (74,3% vs 25,7%; $p = 0,041$), no 2ºT (57% vs 27,4%; $p = 0,007$) e no 3ºT (51,4% vs 29,1%; $p = 0,033$) quando comparadas com grávidas com bom controlo metabólico. O número de malformações fetais foi significativamente maior nas grávidas com A1c > 7% no 1ºT (100% vs 0%; $p = 0,003$), no 2ºT (17,9% vs 1,6%; $p = 0,004$) e no 3ºT (11,4% vs 1,8%; $p = 0,048$). Registaram-se 2 casos (1,3%) de morte fetal intra-uterina que se relacionou significativamente com a A1c > 7% no 3ºT ($p = 0,035$). Quanto ao tipo de parto, o número de cesarianas foi elevado (19,7%) e significativamente superior nas grávidas com maior ganho ponderal gestacional ($p < 0,001$).

Conclusão: A prevalência de complicações perinatais relacionou-se de forma significativa com o controlo metabólico ao longo de toda a gravidez, reforçando a importância do seguimento intensivo e permanente das doentes com DM1.

CO007. DIABETES TIPO 1 E GRAVIDEZ: MÚLTIPLAS ADMINISTRAÇÕES DE INSULINA VERSUS BOMBA PERFUSORA DE INSULINA

J. Saraiva¹, S. Paiva¹, L. Ruas¹, L. Barros¹, C. Baptista¹, M. Melo¹, M. Alve¹, S. Gouveia¹, C. Moreno¹, D. Guelho¹, E. Marta², L. Gomes¹, M. Carvalheiro¹, P. Moura², F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Introdução: A insulino-terapia intensiva, através de múltiplas administrações diárias de insulina (MDI) ou com bomba perfusora de insulina (BPI), contribui para obter um bom controlo metabólico e assim diminuir o risco de complicações materno-fetais durante a gravidez na DM1. Este trabalho tem como objectivo avaliar e comparar a terapêutica com BPI e MDI durante a gravidez.

Métodos: Análise retrospectiva dos dados de grávidas tratadas com BPI e MDI seguidas na consulta de Endocrinologia-Obstetrícia desde 2005 em relação ao controlo glicémico, complicações materno-fetais e parto, utilizando o programa de análise estatística SPSS 18.0.

Resultados: Foram seguidas 18 grávidas (19 gestações) tratadas com BPI e 65 com MDI, idade média $30,4 \pm 4,3$ anos e $29,3 \pm 4,6$ anos, respectivamente. Duração média da diabetes $17,0 \pm 6,7$ anos, com BPI, e $11,7 \pm 6,0$ anos, com MDI ($p = 0,006$). O aconselhamento pré-concepcional foi superior no grupo com BPI (84,2% vs 51,6%, $p = 0,02$). O controlo metabólico foi semelhante nos 2 grupos, à exceção do 2º trimestre em que se verificou uma melhoria significativa no grupo com BPI ($7,1 \pm 0,8\%$ vs $7,3 \pm 1,2\%$; $6,2 \pm 0,5\%$ vs $6,7 \pm 1,0\%$; $6,7 \pm 0,7\%$ vs $6,6 \pm 1,0\%$). A hipertensão induzida pela gravidez foi superior nas grávidas com bomba (27,8% vs 5,3%, $p = 0,007$), a ocorrência de pré-eclampsia semelhante. Verificou-se parto pré-termo em 52,6% das grávidas com BPI versus 27,9% com MDI ($p = 0,045$). A percentagem de cesarianas foi elevada em ambos os grupos e relacionada com a maior duração da diabetes ($p = 0,01$); BPI 73,7% versus 60,7% ($p = ns$). A macrosomia ocorreu em 26,3% no grupo com BPI versus 13,1% ($p = ns$). Estas diferenças mantiveram-se independentemente da duração da diabetes. A morbilidade neonatal e ocorrência de malformações foram idênticas nos dois grupos.

Conclusão: Estes dados mostram que o controlo metabólico e o prognóstico fetal não diferem significativamente com estas duas modalidades de insulino-terapia intensiva. O uso de bomba perfusora na gravidez deverá ser decidido de forma individualizada considerando não só o equilíbrio glicémico como também outros factores que possam determinar o prognóstico materno-fetal.

CO008. TRANSPLANTE RENO-PANCREÁTICO: EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL CURRY CABRAL

P. Bogalho¹, F. Graça¹, A. Ferreira², A. Pena³, J. Pereira³, A. Martins³, E. Barroso³, F. Nolasco², A. Agapito¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Nefrologia; ³Serviço de Cirurgia Geral. Hospital de Curry Cabral. Centro Hospitalar Lisboa Central.

Introdução: O Transplante Reno-pancreático pode oferecer maior qualidade de vida e sobrevivência a indivíduos com Diabetes tipo 1 (DM1) e IRC terminal. Avaliaram-se dados dos doentes submetidos a transplante duplo entre Janeiro/2011 e Agosto/2012. Estudaram-se factores associados a evolução favorável dos enxertos.

Métodos: Análise descritiva retrospectiva dos processos informatizados; colheita de dados da DM1, do transplante, complicações operatórias e evolução dos enxertos.

Resultados: Transplantaram-se 13 indivíduos (10 homens): idade média de 36 ± 6 anos, DM1 há 24 ± 5 anos, 10 em diálise, *follow-up* de 13 ± 6 meses. A duração média do internamento foi 31 dias, tendo 10 doentes 2º internamento (± 14 dias). Dez pacientes foram re-operados por complicações surgidas na 1ª semana pós-transplante. Não houve mortalidade; a sobrevivência dos 2 enxertos foi de 69% (9/13) e a dos renais 92% (12/13).

	Total	Sucesso 2 Enxertos	Falência Enxertos
N	13	9	4
Idade transplante*	36	37,1	34,7
Idade diagnóstico DM1*	11,8	13	9,2
Duração DM1*	24,5	24,1	25,5
Diálise** [†] : HD/DP/†	9/1/3	7/1/1	2/-/2
Péptido C (às 24h)	13,8	16,8	6,8
A1c (último ano)	8,86	8,84	8,90
Complicações Major	17	11	6
Infecciosas	7	6	1
Hemorragicas	6	5	1
Trombóticas	4	-	4
Doentes re-operados $\geq 1x$	10	6	4
Re-operados $\geq 2x$	3	1	2

*Média em anos; **HD: hemodiálise, DP: diálise peritoneal, †sem diálise.

Conclusão: A idade e duração da DM1 não foram determinantes no sucesso dos transplantes.

Os que evoluíram desfavoravelmente, foram diagnosticados (DM1) em idades mais precoces (9,2 vs 13,0 anos). Valores de Péptido C às 24h (pós-transplante) > 10 ng/ml parecem ser preditivos da viabilidade do enxerto pancreático (médias: 16,8 vs 6,8 ng/ml). Todos os doentes que mantêm enxerto pancreático estão normoglicémicos e livres de insulina. Apesar das complicações e número de re-intervenções neste grupo, os resultados obtidos foram favoráveis e semelhantes aos descritos na literatura.

CO009. CARATERIZAÇÃO DAS GRÁVIDAS COM DIABETES GESTACIONAL, DIAGNOSTICADAS SEGUNDO OS NOVOS CRITÉRIOS, DA CONSULTA DE DIABETES E GRAVIDEZ DO CHVNG/E

R. Maciel Barbosa¹, M.J. Teles², S. Monteiro³, M. Barbosa⁴, E.P. Ferreira⁵, E. Cunha⁴, M.J. Oliveira³

¹USF Valongo, ACES Grande Porto III-Maia/Valongo. ²USF Camélias, ACES Porto VIII-Gaia. ³Serviço de Endocrinologia; ⁴Serviço de Obstetria; ⁵Nutrição e Dietética. CHVNG/E.

Introdução: A Diabetes Gestacional (DG) apresenta uma prevalência crescente, associada a um aumento de diversos fatores de risco, nomeadamente idade ≥ 35 anos, IMC ≥ 30 kg/m² ou DG anterior. Após Janeiro 2011, os novos critérios de rastreio da hiperglicemia durante a gravidez permitiram antecipar o diagnóstico e consequente abordagem terapêutica, com vista à redução das complicações materno-fetais.

Objetivo: Caraterizar as grávidas com DG diagnosticada segundo os novos critérios, vigiadas na consulta de Diabetes e Gravidez do CHVNG/E, durante o ano de 2011; comparar as grávidas diagnosticadas durante o primeiro (1ºT) e segundo/terceiro trimestre (2º/3ºT).

Métodos: Estudo observacional e transversal, que incluiu as grávidas com DG, segundo os novos critérios, observadas na consulta durante o ano de 2011. Recolha de informação através do processo clínico individual (SAM). Variáveis estudadas: idade, IMC, antecedentes familiares de diabetes, pessoais obstétricos, hipertensão, insulino-terapia, peso do recém-nascido e reclassificação. Registo e tratamento dos dados com os programas Excel e SPSS.

Resultados: Obteve-se uma amostra de 121 grávidas, 61,5% diagnosticadas no 2º/3ºT. Destas, a maioria (41,3%) tinha entre 35-39 anos e um peso normal (38,7%). 39,1% das diagnosticadas no

1ºT tinham entre 30-34 anos e 32,6% excesso de peso. Em ambos os grupos a globalidade das gestantes tinha história familiar negativa para diabetes (56% e 64,4%, respetivamente 2º/3ºT e 1ºT), sem DG anterior (81,3% e 84,8%). Não se constataram diferenças estatisticamente significativas entre nenhum grupo de variáveis.

Discussão: Neste estudo, as grávidas diagnosticadas no 1ºT são mais jovens e apresentam um IMC mais elevado. Contudo, os antecedentes obstétricos, familiares, bem como a insulino-terapia, hipertensão e o peso do recém-nascido parecem ter uma distribuição semelhante entre ambos grupos. O reduzido tamanho amostral limita a análise inferencial dos resultados, no entanto, salienta-se a pertinência da continuidade deste estudo no sentido de um ajuste contínuo e atempado das atividades preventivas, diagnósticas e terapêuticas.

CO010. SARCOPENIA E CONTROLE METABÓLICO NA DIABETES TIPO 2

B. Pedro, H. Vieira Dias, Y. Abuowda, A.F. Matos, C. Vitorino, C. Esteves, F. Roque

Núcleo de Diabetes. Hospital de Santarém. EPE.

Objetivo: A prevalência da Diabetes Mellitus Tipo 2 associada a obesidade tem aumentado na população idosa. A sarcopenia, a perda de massa muscular com a idade, e a obesidade estão associadas à insulino-resistência. Pretendemos estabelecer a prevalência de sarcopenia e verificar a sua associação com o controle metabólico.

Métodos: Estudo descritivo, transversal, realizado num período de dois meses, em doentes com 65 anos ou superior, diabéticos tipo 2, seguidos em consulta hospitalar de Diabetes.

Avaliaram-se controle metabólico, perfil sócio-económico. Na caracterização antropométrica registámos: índice de massa corporal (IMC); perímetros abdominal, da cintura, braço, coxa, e perna; prega cutânea tricipital (PCT); índice de gordura do braço (IGB) e o índice muscular do braço (IMB). Para os cálculos do IGB e IMB utilizaram-se as equações de Gurney e Yelliffe e a de Heymsfield, respectivamente. Análise estatística com programa SPSS v17.

Resultados: A amostra foi de 129 doentes, 40% homens, idade média de 72,7 anos, duração média de doença 14 anos e HgA1c média 7,9%. 23% realizava exercício físico. O IMC foi superior nas mulheres ($p < 0,01$), o perímetro abdominal médio de 107,8 cm, o perímetro médio da perna de 31,3 cm, e da PCT de 2,6 cm. Os doentes com maior IGB, maior circunferência abdominal e IMC, menor perímetro de perna, e que não praticavam exercício físico, tinham pior controlo metabólico ($p < 0,027$), nomeadamente no sexo feminino ($p < 0,003$).

Conclusão: Sarcopenia e obesidade estiveram associados a pior controlo metabólico, associação mais marcada nos maiores de 80 anos. A avaliação antropométrica realizada por profissionais de saúde treinados é uma análise de baixo custo, não-invasiva e fornece informações detalhadas sobre o estado nutricional dos doentes. Igualmente importante é a implementação de medidas que promovam um bom estado nutricional e de programas de exercício físico que evitem ou adiem o desenvolvimento da sarcopenia.

CO011. METFORMINA E HIPERLACTACIDÉMIA NO SERVIÇO DE URGÊNCIA

D. Guelho¹, I. Paiva¹, I. Fonseca², M. Alves¹, S. Gouveia¹, J. Saraiva¹, C. Moreno¹, M. Carvalheiro¹, F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Medicina Interna. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. E.P.E.

Introdução: O peso, função renal e a terapêutica com metformina representam algumas das variáveis com influência nos

níveis de lactatos dos doentes diabéticos. No entanto, parece ser a ocorrência de um evento precipitante agudo, e não uma acumulação em contexto de doença crónica, que despoleta hiperlactacidémia e acidose metabólica nestes doentes.

Objetivo: 1) Avaliar a incidência de hiperlactacidémia em diabéticos tipo 2 observados no SU; 2) Calcular o risco relativo de hiperlactacidémia em diabéticos sob metformina; 3) Identificar factores preditivos da concentração de lactatos; 4) Determinar a influência da hiperlactacidémia no prognóstico.

Métodos: Estudo prospectivo avaliando doentes com diabetes tipo 2 observados no SU, entre Junho e Outubro de 2012; controlos:doentes não diabéticos observados durante o mesmo período. Critérios de exclusão: grávidas, transplantados, neoplasia metastizada, infecção HIV, feocromocitoma, alcoolismo activo, convulsões, hipoxémia severa, instabilidade hemodinâmica, transaminases > 3x LSN e outras causas de acidose metabólica. Recolhidos: idade, sexo, motivo de ida ao SU, tensão arterial, gasometria arterial com lactatos, glicemia, azoto ureico, creatinina, provas hepáticas, PCR, fármacos, antecedentes(IC, DPOC, obesidade) e destino. Análise estatística com SPSS, versão 21.0®.

Resultados: Incluídos 221 doentes, 83 (37,6%) não diabéticos e 138 (62,4%) diabéticos, destes 65 (47,1%) sob metformina. Os lactatos séricos e a proporção de hiperlactacidémia foram significativamente superiores nos diabéticos relativamente ao grupo controlo ($2,1 \pm 0,1$ vs $1,1 \pm 0,1$, $p < 0,001$ e 39,1% vs 3,6%, $p < 0,001$, respectivamente) e nos diabéticos sob metformina comparativamente aos diabéticos sem este fármaco ($2,7 \pm 0,2$ vs $1,6 \pm 0,1$, $p < 0,001$ e 56,9% vs 23,3%, $p < 0,001$, respectivamente). Contabilizados 5 casos de acidose láctica, todos em doentes sob metformina. Os diabéticos sob metformina apresentaram uma probabilidade de hiperlactacidémia 25 vezes superior (OR = 25,10; IC95%: 1,27-496,66; $p < 0,05$) com incremento do risco na presença de obesidade (OR = 9,2; IC95%: 1,42-6,58; $p < 0,05$). A creatinina foi o único factor preditivo independente da concentração de lactatos (B = 1,33; IC95%: 0,28-2,38; $p < 0,05$). Os doentes com hiperlactacidémia apresentaram probabilidade 4,4 vezes superior de ficarem internados ou falecer (OR = 4,37; IC95%: 1,71-11,82; $p < 0,05$).

Conclusão: Este estudo demonstrou um risco acrescido de hiperlactacidémia em doentes diabéticos, particularmente naqueles sob metformina. Uma vez que a hiperlactacidémia condiciona um pior prognóstico, impõe-se a necessidade de dosear os lactatos nos doentes diabéticos observados no SU, sobretudo quando creatinina sérica elevada.

CO012. CONDICIONANTES PSICOLÓGICAS E PSICOPATOLOGIA EM DOENTES EM TRANSIÇÃO ENTRE MÚLTIPLAS DOSES DIÁRIAS E INFUSÃO CONTÍNUA SUBCUTÂNEA DE INSULINA

M. Pereira, S. Gonçalves, C. Neves, C. Esteves, E. Carqueja, R. Coelho, D. Carvalho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Clínica de Psiquiatria e Saúde Mental. Centro Hospitalar de S. João. EPE.

Introdução: Nos últimos anos a terapêutica com bomba de infusão contínua de insulina (BICI) tem-se apresentado como tratamento de ponta para a diabetes tipo 1 (DT1), porém, a sua total eficácia está dependente de vários domínios do funcionamento humano.

Objetivo: Identificar alterações ao nível do perfil de saúde, crenças sobre o tratamento, áreas problemáticas e psicopatologia em doentes em transição entre múltiplas doses diárias(MDD) e BICI.

Métodos: Angariámos uma amostra de conveniência de 18 doentes com DT1, 66,7% mulheres e com idade média de $30,4 \pm 7,2$ anos. Aplicámos alguns instrumentos de avaliação

psicológica: questionário biográfico, Diabetes Health Profile (DHP), Problem Areas in Diabetes (PAID), Experience of Treatment Benefits and Barriers (ETBB) e o Brief Symptom Inventory (BSI) em duas fases, a primeira, na altura em que os doentes estavam em tratamento com MDD e posteriormente, 6 a 9 meses depois do início do tratamento com BICI.

Resultados: No que se refere ao BSI não se observaram diferenças significativas entre aplicações e os indivíduos em BICI apenas apresentaram resultados positivos nas sub-escalas Sensibilidade Interpessoal, Psicoticismo e Ansiedade Fóbica. Relativamente ao ETBB o seu decréscimo entre aplicações foi significativo ($p = 0,05$), com maior incidência na perceção de barreiras diárias à atividade ($p = 0,04$). No que concerne ao questionário PAID os resultados apontam para um decréscimo significativo na cotação geral do questionário ($p = 0,02$). Quanto ao controlo metabólico, os indivíduos em BICI efetuam significativamente mais pesquisas glicémicas diárias ($p = 0,04$), mas não atingem diferenças significativas nos parâmetros de A1c.

Conclusão: Parece-nos claro que os doentes reportam melhores perceções de saúde, melhor controlo metabólico e identificam menos barreiras ao tratamento, contudo, a nível psicopatológico a terapia com BICI não parece trazer melhorias. Estes resultados não podem ser generalizados, mas temos de atentar no facto de a BICI aportar maior espontaneidade e liberdade à vida dos doentes.

CO013. PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1

C. Nogueira^{1,5}, S. Belo^{1,5}, S. Corujeira^{2,5}, R. Martins^{3,5}, G. Silva^{4,5}, C. Costa^{2,5}, C. Castro-Correia^{2,5}, M. Fontoura^{2,5}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Unidade de Endocrinologia e Diabetologia Pediátrica. Serviço de Pediatria. Centro Hospitalar São João. Porto. ³Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia, Porto. ⁴Serviço de Pediatria. Hospital Divino Espírito Santo. Ponta Delgada. ⁵Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Introdução: Os doentes com Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) têm maior risco de mortalidade por doença cardiovascular (CDV). Visto que a síndrome metabólica (SM) representa um risco acrescido de doença CDV, é importante a sua deteção precoce neste grupo de doentes.

Objetivo: Avaliar a prevalência de SM em crianças e adolescentes com DM1.

Métodos: Estudo transversal de diabéticos tipo 1 com menos de 18 anos de idade e DM1 diagnosticada há pelo menos um ano. Foram recolhidos dados de doentes observados entre maio e agosto de 2012 relativos a parâmetros demográficos, antropométricos, pressão arterial (PA), laboratoriais e regime terapêutico. Foram usados os critérios da International Diabetes Federation para definição de SM.

Resultados: Foram incluídos 71 doentes (41 sexo masculino), com média de idade de $13,17 \pm 3,33$ anos. Apenas dois doentes reuniram os critérios de SM. No que diz respeito aos componentes de SM isoladamente, 8,5% tinham obesidade central, 9,9% hipertensão, 22,5% colesterol total elevado e 2,8% colesterol HDL baixo. Em relação a outros factores de risco CDV, o controlo glicémico insuficiente (HbA1c > 7,5%) foi o mais frequente (84,5%); 16,9% tinham índice de massa corporal (IMC) > percentil 90. A PA nos rapazes era significativamente mais elevada do que nas raparigas (114 vs 107 mmHg, $p = 0,018$). Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os rapazes e raparigas relativamente a tempo de evolução da doença, número de unidades insulina por dia, IMC, perfil lipídico e número de factores de risco CDV.

Conclusão: Na nossa população verificou-se uma baixa prevalência de SM. Contudo, a maioria dos doentes apresentava

insuficiente controlo metabólico, cerca de 20% dislipidemia e 16,9% IMC > P90. Concluímos que é necessário um maior investimento na educação terapêutica e modificação do estilo de vida com vista ao atingimento dos alvos glicémicos e prevenção do aparecimento de complicações micro e macrovasculares.

CO014. DIABETES E HIPERGLICEMIA: FACTORES DE PROGNÓSTICO NA PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE – ESTUDO RETROSPECTIVO EM DOENTES ADMITIDOS NO HOSPITAL DE BRAGA

V. Fernandes¹, J. Ramalho², M.J. Santos¹, N. Oliveira², M. Pereira¹

¹Endocrinologia; ²Medicina Interna. Hospital de Braga.

Introdução: A Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) é uma patologia frequente e com uma importante morbimortalidade. A Diabetes Mellitus (DM) aumenta o risco e complicações de doenças infecciosas. Todavia, carece estabelecer se a DM e a glicemia na admissão são factores de prognóstico em doentes com PAC.

Objetivo: Avaliar a relação entre DM/glicemia na admissão e desenvolvimento de complicações, duração do internamento e mortalidade em doentes com PAC; e a relação entre controlo glicémico e existência de complicações em diabéticos.

Métodos: Estudo observacional, analítico e retrospectivo dos adultos admitidos no Hospital de Braga entre Outubro/2011 e Março/2012, com PAC. Consultaram-se os processos clínicos electrónicos e para avaliação da mortalidade aos 30 e 90 dias efectuaram-se, adicionalmente, chamadas telefónicas. Utilizaram-se os testes Qui-quadrado, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis e regressão logística.

Resultados: Dos 440 doentes incluídos, 51,1% eram mulheres, 83,1% idosos e 29,3% diabéticos. Destes, 48,8% tinham HbA1c doseada no internamento (mediana de 6,8%, percentil 25: 6,3%, percentil 75: 7,8%). A mediana da glicose na admissão foi 134 mg/dL (P25: 111 mg/dL, P75: 176 mg/dL). Os diabéticos pertenciam a faixas etárias mais elevadas ($p = 0,002$), apresentaram maior gravidade da pneumonia, avaliada pelo CRB-65 ($p = 0,025$), mais complicações ($p = 0,001$) e mais dias de internamento ($p = 0,001$). A DM revelou-se um preditor de complicações ($p = 0,008$). Não se demonstrou relação entre a DM e a mortalidade, nem entre os níveis de HbA1c e complicações, tempo de internamento e mortalidade. Por outro lado, verificou-se um aumento gradual dos dias de internamento para níveis mais elevados de glicose na admissão ($p = 0,016$) e uma tendência para complicações nos doentes hiperglicémicos. Porém, não houve diferenças estatisticamente significativas entre níveis de glicose e mortalidade.

Conclusão: A DM e a hiperglicemia na admissão são factores de mau prognóstico em doentes admitidos com PAC, associando-se a prolongamento do tempo de internamento e, nos diabéticos, a aumento das complicações.

CO015. CONTROLO GLICÉMICO EM 115 DIABÉTICOS TIPO 2, DURANTE 3 ANOS: ESTUDO RETROSPECTIVO DO MUNDO REAL

T. Nunes da Silva, H. Vara Luiz, B. Dias Pereira, A. Velloza, A.C. Matos, I. Manita, M.C. Cordeiro, L. Raimundo, J. Portugal

Serviço de Endocrinologia e Diabetes. Hospital Garcia de Orta (HGO). E.P.E. Almada.

Introdução: O controlo glicémico em Diabéticos tipo 2 (DM2) tende a deteriorar-se ao longo do tempo, requerendo intensificação da terapêutica.

Objetivo: Avaliar a evolução do controlo metabólico, da terapêutica farmacológica e não farmacológica e seus efeitos no peso em doentes com DM2.

Métodos: O controlo glicémico, a terapêutica e o peso foram avaliados retrospectivamente em 115 doentes com DM2, ao longo dos 3 primeiros anos de consulta hospitalar de Diabetologia (2006 a 2009). Utilizaram-se os testes t de Student e ANOVA para comparação de médias de variáveis contínuas; teste Q de Cochran para variáveis ordinais e o coeficiente de correlação de Spearman para a determinação da força de associação entre variáveis contínuas.

Resultados: A HbA1c média inicial era de $9,4\% \pm 2,3$, associada a um peso médio inicial de $77 \text{ Kg} \pm 17 \text{ Kg}$. A terapêutica prévia à entrada na consulta consistia exclusivamente em medidas não farmacológicas em 12,1%; anti-diabéticos orais (ADO) não associados a insulina, em 60% e regimes contendo insulina em 27,8% dos doentes. Ao longo dos 3 anos, observou-se diminuição da HbA1c para $7,4\% \pm 1,1$ ($p < 0,001$) e aumento do peso para $81,5 \text{ Kg} \pm 17,2$ ($p < 0,001$), sem aumento significativo de hipoglicemias graves ($p > 0,494$). No final deste período nenhum doente se manteve sob terapêutica não farmacológica exclusiva; 28,7% estavam tratados isoladamente com ADO e 71,3% com esquemas terapêuticos contendo insulina ($p < 0,05$). A melhoria na HbA1c diferiu de acordo com terapêutica: 1% para os que se mantiveram em ADO; 2,5% para os que permaneceram insulino-tratados e 3,2% para os que transitaram para terapêutica com insulina ($p < 0,05$).

Conclusão: O controlo glicémico melhorou significativamente com o seguimento na consulta de Diabetologia (2% de redução da HbA1c), à custa da intensificação terapêutica, nomeadamente insulino-terapia. Concomitantemente, verificou-se um aumento significativo do peso de 1,5 Kg/ano, mas sem aumento significativo do número de hipoglicemias graves.

CO016. CONTROLO DA HIPERTENSÃO E DISLIPIDEMIA EM 115 DIABÉTICOS TIPO 2, DURANTE 3 ANOS: ESTUDO RETROSPECTIVO DO MUNDO REAL

T. Nunes da Silva, H. Vara Luiz, B. Dias Pereira, A. Velloza, A.C. Matos, I. Manita, M.C. Cordeiro, L. Raimundo, J. Portugal

Serviço de Endocrinologia e Diabetes. Hospital Garcia de Orta (HGO). E.P.E. Almada.

Introdução: O controlo da Hipertensão Arterial (HTA) e Dislipidemia assume um papel de destaque no doente com Diabetes tipo 2 (DM2), contribuindo decisivamente para o aparecimento de complicações micro e macrovasculares.

Objetivo: Avaliar a prevalência, tratamento não farmacológico e farmacológico da HTA e da Dislipidemia, numa consulta de Diabetologia.

Métodos: A prevalência e tratamento da HTA e Dislipidemia foram avaliados retrospectivamente, em 115 DM2, ao longo dos 3 primeiros anos de consulta hospitalar de Diabetologia (2006 a 2009). Utilizaram-se os testes t de Student e ANOVA para comparação de médias de variáveis contínuas.

Resultados: Inicialmente 79 doentes apresentavam HTA e no final dos 3 anos este número era de 89 ($p < 0,001$). Os valores iniciais de pressão sistólica eram 136 mmHg e de pressão diastólica 76 mmHg e no final eram respectivamente 137 e 71 mmHg (NS). Na primeira consulta, 90 doentes apresentavam dislipidemia e no final de 3 anos 94 (NS). Os valores basais de colesterol total (CT) eram 190 mg/dL, colesterol LDL (cLDL) 112 mg/dL; colesterol HDL (cHDL) 50 mg/dL, Triglicérides 154 e colesterol não HDL (nHDL) de 139 mg/dL. Ao longo do seguimento verificou-se descida significativa apenas do CT para 174 ($p < 0,05$) e do cHDL para 124 ($p < 0,001$). Na primeira consulta, 95% dos doentes hipertensos fazia terapêutica farmacológica (IECA 18%, IECA e diurético 8%, ARA e diurético 6% e ARA

5%), e 76% daqueles com dislipidemia estavam tratados com fármacos (83% estatinas isoladas). Ao terceiro ano, observou-se aumento da medicação anti-hipertensiva para 96% (IECA 19%, IECA e diuretico 9%, ARA e diuretico 7%, ARA, diuretico e bloqueador do cálcio 7%) e terapêutica anti-dislipidemia para 85% (76% estatinas isoladas) (NS).

Conclusão: Apesar do aumento do número de hipertensos, não se verificou aumento da pressão arterial. Verificou-se ainda melhoria do CT e nHDL no final do seguimento.

CO017. RASTREIO DE NEFROPATIA E RETINOPATIA EM 88 DIABÉTICOS TIPO 2, DURANTE 3 ANOS: ESTUDO RETROSPECTIVO DO MUNDO REAL

T. Nunes da Silva, H. Vara Luiz, B. Dias Pereira, A. Vellozo, A.C. Matos, I. Manita, M.C. Cordeiro, L. Raimundo, J. Portugal

Serviço de Endocrinologia e Diabetes. Hospital Garcia de Orta (HGO). E.P.E. Almada.

Introdução: A Nefropatia Diabética (ND) e Retinopatia Diabética (RD) pautam-se por uma indolente fase subclínica, na qual uma intervenção adequada, atrasa a sua progressão.

Objetivo: Avaliar a prevalência e a progressão da ND e RD em doentes Diabéticos tipo 2 (DM2), seguidos numa consulta de Diabetologia.

Métodos: A ND e a RD foram avaliadas retrospectivamente, em 88 DM2, ao longo dos 3 primeiros anos de consulta hospitalar de Diabetologia, com tempo de doença conhecido > 1 ano. A ND foi avaliada através da estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) pela fórmula MDR e da presença de albuminúria na urina de 24 horas. A RD foi avaliada através do levantamento dos dados da consulta de oftalmologia. Utilizaram-se os testes t de Student e ANOVA para comparação de médias de variáveis contínuas.

Resultados: A TFG média inicial era de 93 ml/min. A percentagem dos doentes com micro albuminúria e com macroalbuminúria era de 19% e 10%, respectivamente; encontravam-se medicados com antagonistas dos receptores (ARA) ou da enzima de conversão da angiotensina (IECA) 65% dos doentes. No final dos 3 anos de avaliação, a TFG média era de 101 ml/min (NS), com 22% dos doentes com micro albuminúria e 16% com macroalbuminúria; houve um aumento do número de doentes medicados com IECA e ARA para 76% (NS). À entrada na consulta tinham sido avaliados por oftalmologia metade dos doentes; destes, 27% tinham RD não proliferativa e 30% RD proliferativa. No final dos 3 anos 47% dos doentes tinham sido avaliados por oftalmologia, encontrando-se 27% com RD não proliferativa e 37% com RD proliferativa.

Conclusão: Ao longo dos 3 anos de seguimento foi preservada a TFG média dos doentes com DM2, sem aumentos significativos da albuminúria. Notou-se ainda tendência para maior prescrição de IECA/ARA. Destaca-se ainda as dificuldades reais no rastreio oftalmológico.

CO018. CARACTERÍSTICAS FAMILIARES, GESTACIONAIS E DO RECÉM-NASCIDO ASSOCIADOS A SÍNDROME METABÓLICA E RISCO CARDIOVASCULAR

S. Belo^{1,5}, C. Nogueira^{1,5}, S. Corujeira², R. Martins³, G. Silva⁴, C. Costa^{2,5}, C. Castro-Correia^{2,5}, M. Fontoura^{2,5}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Pediatria. Unidade de Endocrinologia. Centro Hospitalar de S. João.

³Serviço de Endocrinologia. Instituto Português de Oncologia do Porto. ⁴Serviço de Medicina Interna. Hospital do Divino Espírito Santo. ⁵Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Introdução: A história familiar é um importante preditor de risco cardiovascular (CV) em doentes com diabetes tipo 1 (DM1). O mesmo tem vindo a ser descrito relativamente a fatores

gestacionais e características do recém-nascido nomeadamente no que diz respeito à diabetes gestacional e peso ao nascimento.

Objetivo: Avaliar o papel das características familiares, gestacionais e do recém-nascido no risco CV de crianças e adolescentes com DM1.

Métodos: Este estudo envolveu crianças e adolescentes com DM1 ≤ 18 anos, com duração da doença ≥ 1 ano, seguidos em consulta de Endocrinologia. Foram recolhidos dados relativos a parâmetros demográficos, antropométricos e analíticos. O síndrome metabólico foi definido de acordo com os critérios da IDF.

Resultados: Foram incluídos 71 doentes (sexo feminino n = 30) com idade média de 13,17 ± 3,33 anos, peso ao nascer 3221 ± 529g (7% grandes para a idade gestacional (GIG)), em 5,6% dos doentes presença de história de diabetes gestacional. Vinte e cinco por cento dos doentes apresentaram história familiar de dislipidemia, 11,3% de DM1, 5,6% de DM2 e 22,5% de hipertensão. Apenas 2,8% dos doentes apresentaram critérios de síndrome metabólico. Quando avaliados os fatores de risco CV independentemente verificou-se maior frequência de microalbuminúria (n = 2) em GIG (todos os doentes com microalbuminúria) (0% vs 0% vs 2,8%; p < 0,001), em doentes com história familiar de hipertensão (0% vs 2,8%; p = 0,047) e DM2 (0% vs 2,8%; p < 0,001). Doentes com hipertensão (n = 7) apresentaram maior prevalência de história familiar de hipertensão (2,8% vs 4,2%; p = 0,009), doentes com níveis elevados de colesterol total (n = 13) apresentaram maior prevalência de história familiar de dislipidemia (2,8% vs 7,0%; p = 0,017).

Conclusão: A história familiar, gestacional e o peso ao nascimento parecem estar sobretudo associados ao risco de microalbuminúria, hipertensão e dislipidemia em doentes com DM1.

CO019. A CETOACIDOSE DIABÉTICA NOS CUIDADOS INTERMÉDIOS

M. Almeida Ferreira, A. Giestas, J. Vilaverde, F. Nery

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Unidade de Cuidados Intermédios Médico-Cirúrgicos. Hospital de Santo António. Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: A cetoacidose diabética (CAD) é uma complicação aguda grave e potencialmente fatal da Diabetes Mellitus (DM).

Métodos: Estudo retrospectivo para avaliar as características demográficas, clínicas e analíticas dos doentes internados por CAD na Unidade de Cuidados Intermédios da Urgência e Unidade Intermédia Médica, entre 1/05/2010 e 8/07/2012. Classificaram-se os doentes consoante a gravidade da CAD (critérios da Associação Americana de Diabetes). Tratamento estatístico em SPSS 20.0.

Resultados: Existiram 42 internamentos, referentes a 39 doentes (51,3% homens), com 46,3 ± 20,1 anos de idade (18-94) e 10,7 ± 11,0 anos de diagnóstico (0-54; mediana = 9). Foi na Primavera que se registou o maior número de internamentos (n = 15; 35,7%). Os doentes tinham maioritariamente DM tipo 1 (66,7%) e 7 apresentavam DM inaugural. As causas foram sobretudo omissões de tomas de insulina (por incumprimento, alterações da ingesta ou problemas técnicos) e infeções (54,8% e 28,6%, respectivamente). Oito doentes tinham CAD ligeira, 9 moderada e 25 grave. A taxa de mortalidade intra-hospitalar foi de 7,7% (n = 3): uma mulher com cetoacidose grave e 2 homens idosos com outras doenças agudas graves de mau prognóstico (sem CAD grave). Os níveis de HbA1c eram de 11,6 ± 2,3% (6,4-16,8). À admissão, apresentavam 660,3 ± 252,5 mg/dL de glicemia (340-1.580; mediana 569,5 mg/dL), 1,3 ± 1,0 mg/dL de creatinina (0,6-6,6; mediana 1,0 mg/dL), 4,8 ± 1,3 mEq/L de potássio (3,1-9,2; mediana 4,6 mEq/L) e 143,1 ± 4,4 mEq/L de sódio corrigido para a glicemia (135,0-159,0; mediana 142,0 mEq/L). Nenhum doente necessitou de internamento em cuidados intensivos. Os doentes estiveram internados em cuidados intermédios 2,3 ± 1,9 dias (1-12) e o tempo total de internamento foi de 7,0 ± 7,5 dias (1-32).

Conclusão: Os doentes tinham um mau controlo metabólico à admissão e apresentavam maioritariamente CAD grave. Os factores precipitantes mais frequentes foram relativos à omissão de tomas de insulina/incumprimento terapêutico. Os autores reforçam a necessidade de insistir na educação terapêutica dos doentes com DM.

CO020. ÍNDICE DE MASSA CORPORAL ANTES DA GRAVIDEZ E AUMENTO PONDERAL DURANTE A GESTAÇÃO – FACTORES DE RISCO PARA COMPLICAÇÕES MATERNAS E FETAIS EM MULHERES COM DIABETES GESTACIONAL

S. Belo, A. Magalhães, J. Queirós, C. Gâmbua, D. Carvalho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Serviço de Obstetrícia. Centro Hospitalar de S. João. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Grupo de Estudos de Diabetes Gestacional da Sociedade Portuguesa de Diabetologia.

Introdução: Índice de massa corporal (IMC) pré-gravidez e aumento ponderal durante a gestação elevados são factores de risco bem conhecidos para a saúde materna e fetal.

Objetivo: Avaliar os efeitos do IMC pré-gravidez e do aumento de peso durante a gestação no risco de complicações maternas e fetais em mulheres com diabetes gestacional (DG).

Métodos: Foi estudada uma cohort de 4.323 mulheres com DG. Foram avaliados dados relativos a peso, estatura e IMC maternos antes da gravidez e aumento ponderal durante a gestação assim como informação relativa a outcomes maternos (tipo de parto, hipertensão induzida pela gravidez, pré-eclâmpsia, hemorragia pré-parto) e fetais (hidrânio, peso ao nascimento, malformações congénitas, morte fetal, icterícia neonatal, infecção e dificuldade respiratória). O diagnóstico de DG foi efetuado segundo os critérios da OMS. Na análise estatística foram utilizados os testes t para amostras independentes e qui-quadrado.

Resultados: A idade média ao diagnóstico de DG foi de 33 ± 5 anos e o IMC pré-gravidez foi de $26,7 \pm 5,6$ Kg/m². O aumento ponderal médio durante a gestação foi de $10,9 \pm 5,6$ Kg. Mulheres com excesso de peso, ou obesidade, antes da gravidez apresentaram maior frequência de hipertensão induzida pela gravidez (1,1% vs 0,8%; $p < 0,001$) e hidrânio (1,0% vs 0,7%; $p < 0,001$), e recém-nascidos com maior peso (3.138 ± 482 vs 3.336 ± 596 g; $p < 0,001$) comparativamente a mulheres com IMC normal. Os recém-nascidos de mulheres com maior aumento ponderal apresentaram maior frequência de infeções neonatais (1,5% vs 0,1%; $p = 0,003$) e dificuldade respiratória (0,8% vs 0,1%; $p = 0,006$), quando comparados com recém-nascidos de mulheres com IMC estável durante a gravidez.

Conclusão: Além da necessidade de um controlo glicémico rigoroso na DG, tem vindo a ser atribuída uma importância crescente ao controlo do peso antes e durante a gestação uma vez que estes têm sido considerados factores de risco independentes para complicações maternas e fetais.

CO021. CARACTERÍSTICAS ANTE E PÓS-PARTO PREDITORAS DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM MULHERES COM DIABETES GESTACIONAL

S. Belo, A. Magalhães, J. Queirós, C. Gâmbua, D. Carvalho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Serviço de Obstetrícia. Centro Hospitalar de S. João. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Grupo de Estudos de Diabetes e Gravidez da Sociedade Portuguesa de Diabetologia.

Introdução: A diabetes gestacional (DG) está não só associada a complicações materno-fetais com também identifica mulheres em risco de desenvolver diabetes tipo 2.

Objetivo: Identificar características clínicas e metabólicas, ante e pós-parto, capazes de prever o desenvolvimento de diabetes tipo 2 em mulheres com DG.

Métodos: Este estudo incluiu 3.272 mulheres com DG. Foram avaliados dados demográficos, antropométricos (IMC, aumento ponderal), analíticos (níveis de glicose na PTGO, A1c 3º trimestre (3ºT)) e relativos ao tratamento assim como informação relacionada com os outcomes materno-fetais. A prova de reclassificação (PTGO 75 g) foi efetuada seis a oito semanas após o parto. Na análise estatística foram utilizados os testes t para amostras independentes e qui-quadrado, e a correlação parcial. Resultados: Após a prova de reclassificação 85,5% das mulheres apresentaram um teste normal, 4,0% anomalia da glicose em jejum, 8,9% diminuição da tolerância à glicose e 1,4% diabetes. As mulheres com diagnóstico de diabetes apresentaram maior IMC pré-gravidez ($29,1 \pm 5,2$ vs $26,4 \pm 7,2$ Kg/m²; $p = 0,001$) e maior nível de A1c no 3ºT ($5,4 \pm 0,8$ vs $4,8 \pm 0,6$ %; $p < 0,001$). Mulheres com diminuição da tolerância à glicose eram mais velhas (34 ± 5 vs 33 ± 5 anos; $p = 0,006$), com maior IMC pré-gravidez ($28,4 \pm 6,5$ vs $26,4 \pm 5,3$ kg/m²; $p < 0,001$) e nível de A1c no 3ºT ($4,9 \pm 0,6$ vs $4,8 \pm 0,6$; $p = 0,026$) tendo sido verificada correlação entre os níveis de glicose na PTGO, IMC e A1c 3ºT mesmo após controlo para a idade ($r = 0,322$; $p < 0,001$ e $r = 0,282$; $p < 0,001$). Mulheres com anomalia da glicemia de jejum apresentaram maior IMC ($28,6 \pm 6,2$ vs $26,4 \pm 5,3$ kg/m², $p < 0,001$), nível de A1c no 3ºT ($5,0 \pm 0,6$ vs $4,8 \pm 0,6$; $p = 0,001$) e semana de diagnóstico mais tardia (29 ± 8 vs 25 ± 8 semanas; $p = 0,024$).

Conclusão: O IMC pré-gravidez, aumento ponderal na gravidez e os níveis de A1c no 3ºT em mulheres com diabetes gestacional parecem ser factores de risco para diabetes tipo 2.

CO022. TERAPÊUTICA COM SISTEMAS DE INFUSÃO CONTÍNUA DE INSULINA. VARIAÇÃO DA LINHA BASAL

S. Belo, C. Neves, C. Esteves, C. Antelo, D. Carvalho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar de S. João. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Introdução: A terapêutica com sistemas de infusão contínua de insulina (SICI) assume um papel crescente devido aos efeitos positivos no controlo glicémico e qualidade de vida dos doentes com diabetes mellitus tipo 1.

Objetivo: Determinar as necessidades de insulina basal, por hora, no período de 24 horas em doentes com SICI.

Métodos: Este estudo incluiu 50 doentes com SICI. Foram recolhidos dados relativos à dose de insulina, UI/h, durante as 24 horas, no momento de colocação de SICI e antes da alta. Na análise estatística foi utilizado o teste t para amostras emparelhadas.

Resultados: Foram estudados 50 doentes (34% sexo masculino) com idade média de $32,4 \pm 10,3$ anos, duração de diabetes $15,4 \pm 9,2$ anos, peso $71,6 \pm 11,3$ Kg e níveis de A1c de $7,8 \pm 1,5$ %. A dose total diária de insulina (DTDI) na colocação foi de $44,1 \pm 12,4$ UI e antes da alta de $44,1 \pm 12,8$ UI ($p = 0,968$). Na colocação da SICI a dose de insulina basal (50% da DTDI calculada) foi distribuída, nas 24 horas, por 5 intervalos (0h-4h $0,6 \pm 0,2$ UI, 4h-8h $0,7 \pm 0,2$ UI, 8h-12h $1,0 \pm 0,2$ UI, 12h-18h $0,8 \pm 0,2$ UI, 18h-24h $0,8 \pm 0,2$ UI) em 34% dos doentes e em 6 intervalos em 16% dos doentes. À alta, 72% dos doentes apresentaram necessidade de aumento do número de intervalos (+1 n = 11, +2 n = 11, +3 n = 6, +4 n = 6, +5 n = 2; das 20h-24h 34%, das 12h-13h ou 12h-14h 20% e das 16h-18h 24% dos doentes). Globalmente, houve uma necessidade de redução da UI/h das 0h-4h ($0,8 \pm 0,3$ vs $0,7 \pm 0,3$, $p = 0,001$). Verificada a necessidade de aumentar as UI/h das 8h-12h ($1,0 \pm 0,3$ vs $1,3 \pm 0,4$, $p < 0,001$).

Conclusão: Ao implementar a linha de insulina basal nos SICI temos de identificar as necessidades específicas de cada período de tempo, a fim de evitar efeitos adversos.

CO023. DIABETES MELLITUS TIPO 1 E HEMOCROMATOSE

S. Gouveia, C. Ribeiro, M. Alves, J. Saraiva, C. Moreno, D. Guelho, M. Carvalheiro, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. H.U.C.-C.H.U.C. E.P.E.

Introdução: A detecção precoce da hemocromatose poderá prevenir o aparecimento das manifestações clínicas que, associadamente às complicações da diabetes mellitus tipo 1 (DMT1, iriam reduzir a qualidade de vida/sobrevivência dos doentes.

Métodos: Excluíram-se doentes de raça não-caucasiana, com antecedentes de neoplasia, etilismo, hepatopatia, insuficiência renal, anemia sideroblástica, hemolítica, talassémia, terapêutica com ferro ou transfusional. Parâmetros avaliados: género, idade no diagnóstico e actual, duração da DMT1, peptídeo C, HbA1c, saturação de transferrina e ferritina. Realizado estudo genético em doentes com saturação de transferrina > 45% e/ou ferritina elevada (> 200 em mulheres ou > 250 em homens) mantida(s).

Resultados: Amostra com 166 doentes; 50,6% homens. Idade média no diagnóstico-17,1 ± 11,1 e actual-30,8 ± 12,7 anos. O peptídeo C correlacionou-se directamente com a idade de diagnóstico (p 0,013), ferritina (p 0,002), saturação de transferrina (p 0,016) e inversamente com a duração da doença (p < 0,001). Observou-se correlação directa entre a ferritina e a idade de diagnóstico (p 0,016) e a idade actual (p 0,022). A HbA1c correlacionou-se inversamente com a idade actual (p 0,044). Dez doentes submetidos a estudo genético; seis apresentavam mutações (um homocigoto H63D, quatro heterocigotos H63D, um heterocigoto C282Y). Verificou-se que no grupo "heterocigotos/homocigotos" a idade de diagnóstico era superior à do grupo "normais" (27,8 ± 11,4 vs 16,8 ± 11 anos; p 0,05). Sem diferença estatisticamente significativa para a HbA1c e peptídeo C entre os dois grupos.

Conclusão: Nesta amostra, o diagnóstico de DMT1 estabelecido em idades mais avançadas associou-se a doseamentos mais elevados de ferritina, sem compromisso imediato e significativo dos níveis de peptídeo C. Assim, as alterações da cinética do ferro podem constituir um mecanismo desencadeante de DMT1, com maior impacto sobre a insulino-resistência relativamente à insulinopenia. A reduzida penetrância da hemocromatose, associada à baixa prevalência estimada e ausência de interferência no controlo metabólico constatadas na população estudada contrariam a recomendação de rastreio universal em diabéticos tipo 1 (recomendação 2 C da European-Association-for-the-Study-of-the-Liver).

CO024. FATORES PREDITIVOS DE UMA BOA RESPOSTA À TERAPÊUTICA COM BOMBA DE INFUSÃO SUBCUTÂNEA CONTÍNUA DE INSULINA

C. Esteves, C. Neves, S. Belo, C. Arreiro, Z. Sousa, M. Pereira, D. Carvalho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar São João. Porto. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto

Introdução: A terapêutica com bomba de infusão subcutânea contínua de insulina (BISCI) é cada vez mais procurada pelos doentes e prestadores de cuidados de saúde. Está associada à redução do risco de hipoglicemia e, em alguns doentes, à redução da HbA1c. Há poucos estudos sobre os factores preditivos de uma boa resposta à BISCI.

Objetivo: Caracterizar os doentes com melhor resposta à terapêutica com BISCI.

Métodos: Recolhemos dados sobre todos os indivíduos tratados com BISCI em seguimento na nossa consulta em dois momentos:

imediatamente antes do início da terapêutica e na última consulta. Consideramos boa resposta à BISCI uma redução da HbA1c superior à mediana. Para análise estatística usamos o teste de χ^2 e teste t para amostras independentes.

Resultados: Incluímos 63 doentes (24 homens; 39 mulheres) com uma média de HbA1c antes do início da terapêutica de 8,2% ± 1,43; média de idades 35,3 ± 11,19 anos; e tempo médio de seguimento de 2,1 ± 1,92 anos. A variação mediana da HbA1c foi de -0,8%. As mulheres obtiveram melhores resultados que os homens (53,8% vs 20,8%, $\chi^2 = 6,68$; p = 0,01). O grupo de indivíduos com melhor resposta tinha menor idade (32,0 ± 9,1 vs 37,6 ± 11,9 anos; p = 0,04), menor idade ao diagnóstico (12,7 ± 8,8 vs 20,5 ± 11,1 anos; p = 0,00), menor idade na altura da colocação da bomba de BISCI (29,6 ± 8,8 vs 35,7 ± 11,6 anos; p = 0,02) e maior HbA1c prévia (9,0 ± 1,5 vs 7,5 ± 0,9%; p = 0,00).

Conclusão: Encontramos diferenças significativas entre os grupos com melhor e pior resposta à terapêutica com BISCI, no que diz respeito à redução da HbA1c. Estes dados não devem pesar na opção terapêutica, mas têm implicações no que diz respeito à expectativa dos doentes.

CO025. ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS COMO PREDITORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DM1

S. Belo^{1,5}, S. Corujeira^{2,5}, C. Nogueira^{1,5}, R. Martins^{3,5}, G. Silva⁴, C. Costa^{2,5}, C. Castro-Correia^{2,5}, M. Fountoura^{2,5}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Pediatria. Unidade de Endocrinologia e Diabetologia Pediátrica. Centro Hospitalar de S. João. ³Serviço de Endocrinologia. Instituto de Oncologia do Porto. ⁴Serviço de Medicina Interna. Hospital do Divino Espírito Santo. ⁵Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Introdução: Crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) apresentam, à semelhança do que se verifica na população adulta, aumento da prevalência de factores de risco cardiovascular (CV) e síndrome metabólica (SM).

Objetivo: Avaliar o papel dos vários índices antropométricos como preditores do risco CV em crianças e adolescentes com DM1.

Métodos: Estudo transversal que incluiu crianças e adolescentes com DM1 com idade ≤ 18 anos e duração de DM ≥ 1 ano, seguidos em consulta de Endocrinologia. Foi recolhida informação relativa a parâmetros antropométricos e factores de risco cardiovascular. O síndrome metabólica foi definido de acordo com os critérios da IDF. Na análises estatística foram utilizados o teste t para amostras independentes e a correlação de Pearson.

Resultados: Foram incluídos 71 crianças e adolescentes (sexo masculino n = 41), com média de idade de 13,17 ± 3,33 anos. Apenas dois doentes reuniram critérios de SM como tal foram avaliados os vários factores de risco CV isoladamente. Foram calculados os seguintes índices antropométricos IMC (índice de massa corporal 20,7 ± 3,5 Kg/m²), PC/PA (perímetro cintura/perímetro anca 0,84 ± 0,05), PC/altura (0,56 ± 0,05), PC/PA/altura (0,005 ± 0,001). Doentes com níveis de colesterol LDL acima do limite para risco CV elevado apresentaram maior razão PC/PA comparativamente a doentes com LDL em níveis de baixo risco CV (0,44 ± 0,05 vs 0,50 ± 0,04; p = 0,042). Não foram encontradas outras diferenças relativamente aos vários índices antropométricos quando avaliados os restantes factores de risco CV (A1c, colesterol total, HDL, triglicérides, hipertensão). Verificada presença de correlação entre os níveis de colesterol total e o IMC e razão PC/altura (r = 0,323, p = 0,006; r = 0,270, p = 0,023).

Conclusão: Mais específicas que o IMC, as razões PC/PA, PC/altura e PC/PA/altura tem vindo a ser descritas como medidas de risco CV, contudo, tal não parece poder aplicar-se na população pediátrica.

CO026. HIPOPARATIROIDISMO PÓS-CIRÚRGICO COM PTH “NORMAL”

T. Azevedo¹, T. Martins¹, N. Cunha², F. Valido², M. Lemos³, F. Rodrigues¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Patologia Clínica. ³Centro de Investigação em Ciências da Saúde. Universidade da Beira Interior. IPO Coimbra FG-EPE.

Introdução: O hipoparatiroidismo caracteriza-se por hipocalcemia com níveis baixos ou inapropriadamente normais de PTH. A principal causa de hipoparatiroidismo é iatrogénica por cirurgia cervical anterior. Nos últimos anos foi documentado um aumento acentuado de indivíduos com insuficiência de vitamina D.

Objetivo: Determinar a origem de hipocalcemia em doentes tireoidectomizados com concentrações séricas de PTH dentro dos valores de referência.

Métodos: Revisão dos processos clínicos dos doentes submetidos a cirurgia tiroideia com hipocalcemia e PTH dentro dos valores de referência. O doseamento de PTH foi efectuado pela técnica de imunoquimioluminescência (Immulite 2000®) com valores de referência entre 11 e 65 pg/ml. A 25-OH-vitamina D foi doseada por electroquimioluminescência (cobas e411®) apresentando como valores de referência 30 a 100 ng/mL.

Resultados: Foram avaliados 16 doentes (88% do sexo feminino) com idade média (\pm DP) de 42 ± 14 anos à data da tireoidectomia total. Em avaliações pós-operatórias, todos apresentavam valores de PTH “normais” com hipocalcemia, em que 11 necessitavam de medicação com cálcio e/ou calcitriol. Foi documentada hipovitaminose D em 13 dos 14 doentes (93%) em que este parâmetro foi avaliado, dos quais 3 doentes apresentavam vitamina D < 10 ng/mL (deficiência) e 10 tinham vitamina D entre 10-30 ng/mL (insuficiência). Em 2 doentes não foi doseada a vitamina D. Um doente apresentava vitamina D suficiente (> 30 ng/mL).

Conclusão: Um valor de PTH normal não exclui a existência de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico. A deficiência de vitamina D em doentes com reserva diminuída de PTH poderá explicar a hipocalcemia. Estas situações poderão provavelmente beneficiar de tratamento com colecalciferol.

CO027. HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO – CASUÍSTICA DO SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA DO HOSPITAL EGAS MONIZ

R. Ferreira, C. Moniz, F. Serra, H. Simões, M. Oliveira, J. Costa, M. Saraiva

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Egas Moniz (CHLO). Lisboa.

Introdução: O Hiperparatiroidismo primário caracteriza-se por uma produção autónoma de PTH e hipercalcémia. O diagnóstico é efectuado, na maioria das vezes, de forma incidental. Na presença de sintomas o tratamento é cirúrgico, enquanto na sua ausência, a abordagem terapêutica é controversa.

Objetivo: Caracterizar uma amostra de doentes com hiperparatiroidismo primário submetidos a paratiroidectomia.

Métodos: Análise retrospectiva, não aleatorizada dos registos clínicos dos doentes com hiperparatiroidismo primário operados, seguidos no Hospital Egas Moniz, entre 1994 e 2012.

Resultados: A amostra compreendeu 33 doentes, 29 (87,9%) do sexo feminino e 4 (12,1%) do sexo masculino. A idade média foi de 60,0 anos (min. 38; max. 86). Ao diagnóstico, 51,5% dos doentes eram assintomáticos e 48,5% apresentavam sintomas. Registou-se litíase renal em 18 doentes (54,5%) e osteoporose/osteopenia em 19 doentes (57,6%). Bioquimicamente, registaram-se as seguintes médias:

cálcio sérico = 11,8 mg/dL (DP 1,1); fósforo = 2,6 mg/dL (DP 0,4); PTH = 512,7 pg/mL (min. 86,4; max. 2416). Na maioria dos doentes, a confirmação imagiológica foi efectuada por cintigrafia com sestamibi isolada (27,3%) ou em associação com ecografia cervical (18,2%). O resultado histológico foi compatível com adenoma em 69,7% dos casos, hiperplasia em 21,2% e carcinoma em 3,0%. Após a cirurgia, verificou-se resolução da litíase renal em 6 doentes (33,3%). Bioquimicamente, as médias registadas foram: cálcio sérico 9,1 mg/dL (DP 0,7); PTH 69,5 pg/mL (min. 24,6; max 190). Apenas 1 doente, cujo resultado histológico foi adenoma, apresentou recidiva da doença. Também após a cirurgia, registaram-se 10 doentes com hiperparatiroidismo secundário ao défice de vitamina D (média 54,0 nmol/L), que foi posteriormente corrigida, com normalização dos níveis de PTH.

Conclusão: Podemos concluir que o tratamento cirúrgico foi bastante eficaz. Verificou-se baixa taxa de recidiva, o que está de acordo com o descrito na literatura (recidiva em 1,3% dos casos em centros especializados).

CO028. ACUIDADE DOS MÉTODOS DE IMAGEM CERVICAL PRÉ-OPERATÓRIOS EM DOENTES COM HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO

F. Ferreira¹, P. Font², D. Madureira², J.R. Santos³, V. Leite⁴

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de Santa Maria. Lisboa. ²Laboratório de Endocrinologia; ³Serviço de Cirurgia da Cabeça e Pescoço; ⁴Serviço de Endocrinologia. Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil. Lisboa. CEDOC. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Nova de Lisboa.

Introdução: A paratiroidectomia por abordagem minimamente invasiva guiada pela PTH intra-operatória (PTHio) tem-se afirmado como método preferencial de tratamento do hiperparatiroidismo primário (HTP) nas últimas duas décadas. A ecografia e a cintigrafia com sestamibi são os métodos de imagem pré-operatórios mais utilizados. Estudos comparativos sugerem sensibilidade e especificidade equivalentes destas técnicas na detecção de adenomas da paratiróide.

Objetivo: Avaliar a acuidade dos métodos de imagem pré-operatórios na identificação de adenomas da paratiróide em doentes com HTP propostos para cirurgia.

Métodos: Foram incluídos 137 doentes consecutivos com HTP submetidos a PMI entre 2001 e 2011. Foram analisados os exames de imagem pedidos no período pré-operatório para cada doente e o diagnóstico histológico da peça operatória. Foi efectuada análise estatística dos dados com o programa SPSS versão 20.0 para Windows. A amostra era constituída predominantemente por mulheres (78%), com idade média 61 ± 16 anos.

Resultados: O diagnóstico histológico foi: adenoma único 89,8%, adenoma duplo 2,2%, carcinoma 1,4% e hiperplasia 6,5%. Todos os doentes realizaram pelo menos um exame de imagem pré-operatório e a média por doente foi 1,9 exames. Realizaram ecografia 82%, cintigrafia 66%, TAC 23% e RMN 15,3% dos doentes. Os resultados de cada exame de imagem foram totalmente coincidentes com o diagnóstico histológico em 48-64% dos casos e parcialmente coincidentes em 2-19%, tendo-se obtido localização adequada das lesões antes da cirurgia em todos os doentes à excepção de 5 casos. Nestes, a identificação correcta das lesões foi conseguida com a monitorização da PTHio.

Conclusão: A acuidade dos exames de imagem pré-operatórios nos doentes com HTP é elevada, permitindo identificar adequadamente a totalidade das glândulas afectadas em 96% dos casos. A monitorização da PTHio é fundamental em casos em que os exames de imagem pré-operatórios são ineficazes.

CO029. A NORMALIZAÇÃO DA PTH INTRA-OPERATÓRIA É UM BOM INDICADOR DE CURA A LONGO PRAZO EM DOENTES COM HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO

F. Ferreira¹, P. Font², D. Madureira², J.R. Santos³, V. Leite⁴

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de Santa Maria. Lisboa. ²Laboratório de Endocrinologia; ³Serviço de Cirurgia da Cabeça e Pescoço; ⁴Serviço de Endocrinologia. Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil. Lisboa. CEDOC. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Nova de Lisboa.

Introdução: A utilização da PTH intra-operatória (PTHio) durante a cirurgia cervical de doentes com hiperparatiroidismo primário (HTP) tem-se generalizado nas últimas duas décadas. Possibilita uma abordagem cervical minimamente invasiva ao permitir monitorizar o sucesso da intervenção.

Objetivo: Correlacionar a descida da PTHio com o sucesso a longo prazo do tratamento cirúrgico de doentes com HTP.

Métodos: Durante 10 anos, 137 doentes consecutivos com diagnóstico de HTP foram operados e a PTHio foi medida antes e 5, 10, 20 e 30 minutos após excisão da glândula paratiroideia suspeita. A cirurgia foi considerada com sucesso sempre que se verificou descida da PTHio superior ou igual a 50% 10 minutos após a excisão. Foram definidos 2 grupos – com PTHio normal (grupo I) e acima do normal (grupo II) após 10 minutos. O material excisado foi enviado para análise anatomo-patológica. Os níveis séricos de cálcio e PTH foram monitorizados aos 1.5, 3, 6 e 12 meses de follow-up. Foi efectuada análise estatística com o programa SPSS versão 20.0 para Windows. A amostra era constituída predominantemente por mulheres (78%), com idade média 61 ± 16 anos. Cerca de 97% dos doentes cumpriam o critério estabelecido de descida da PTHio aos 10 minutos. Destes, 67% tinham PTH com valor normal e os restantes com valor acima do normal.

Resultados: O grupo II apresentava peso das gândulas excisadas, valor máximo de cálcio pré-operatório e PTHio aos 10 minutos significativamente mais elevados ($p < 0,01$). Aos 6 meses de follow-up os valores de PTH eram significativamente inferiores no grupo I e maior proporção destes doentes apresentava cálcio e PTH normais ($p < 0,05$). Aos 12 meses, a taxa de recorrência era de 3,7% (doentes do grupo II).

Conclusão: A normalização da PTH durante a cirurgia, para além do critério de descida de 50%, é um factor preditivo de cura no HTP.

CO030. RELAÇÃO ENTRE A QUALIDADE DE VIDA NA NEFROPATIA DIABÉTICA COM O SEXO, COMORBILIDADES E EXERCÍCIO FÍSICO

E. Sepúlveda¹, R. Poínhos^{1,2}, G. Fernandes¹, M. Constante³, P. Freitas^{4,5}, A. Magalhães^{4,5}, C. Neves^{4,5}, F. Correia^{2,4}, D. Carvalho^{4,5}

¹Associação de Prevenção e Apoio à Diabetes (APAD). ²Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação. Universidade do Porto. ³Institute of Psychiatry. King's College London. ⁴Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. CHSJoão. ⁵Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Objetivo: Relacionar a percepção da qualidade de vida (PQV) geral e específica em diabéticos com nefropatia com o sexo, neuropatia, hipertensão arterial, número de complicações crónicas, e prática de exercício físico regular e moderado.

Métodos: Entrevistaram-se 33 diabéticos com nefropatia (66,7% diabéticos tipo 2; 54,5% mulheres; idade média de 52,8 anos, DP = 13,7). Relacionou-se a PQV geral através do Short Form 36 (SF-36: função física [FF], desempenho físico [DF], dor corporal [DC], saúde geral [SG], vitalidade [VT], função social

[FS], desempenho emocional [DE] e saúde mental [SM]), e a PQV específica para a Diabetes Mellitus (DM) através do Diabetes Health Profile (DHP: tensão psicológica [TP], barreiras à actividade [BA] e alimentação desinibida [AD]) – em função das variáveis clínicas e prática de exercício físico. Utilizou-se o teste t de student para amostras independentes e o coeficiente de correlação de Spearman.

Resultados: Os diabéticos com nefropatia do sexo masculino apresentam uma melhor PQV do que as mulheres nas dimensões DC e AD. Os diabéticos com nefropatia sem neuropatia apresentam melhor FF, DC, SG e TP em relação aos que têm neuropatia. Os diabéticos com nefropatia sem hipertensão arterial não se diferenciam em termos de PQV em relação aos hipertensos. Os diabéticos com nefropatia que praticam exercício físico apresentam melhor PQV nas dimensões FF, DC, SG, VT, DE e TP em relação aos que não o fazem. Nos diabéticos com nefropatia verificou-se uma associação entre maior número de complicações crónicas da DM e pior FF, DC, SG e FS.

Conclusão: Salienta-se uma melhor PQV em diabéticos com nefropatia do sexo masculino, sem neuropatia e que fazem exercício físico regular moderado. Salienta-se ainda que o número de complicações crónicas da DM está associado a pior PQV.

CO031. QUALIDADE DE VIDA E DIABETES

E. Sepúlveda¹, R. Poínhos^{1,2}, G. Fernandes¹, M. Constante³, J. Pais-Ribeiro^{1,4}, P. Freitas^{5,6}, Duarte Pignatelli^{5,6}, D. Carvalho^{5,6}

¹Associação de Prevenção e Apoio à Diabetes (APAD). ²Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação. Universidade do Porto. ³King's College London. ⁴Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação. Universidade do Porto. ⁵Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. CHSJoão. ⁶Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Objetivo: Relacionar a percepção da qualidade de vida (QV) em diabéticos com o género, tipo de diabetes, diferentes grupos terapêuticos de DM1 (tratamento intensivo vs convencional) e de DM2 (ADO vs terapêutica combinada vs insulino-terapia), classe de IMC e duração da doença.

Métodos: Entrevistaram-se 102 diabéticos (73,5% DM2; 55,9% homens; idade média de 54,2 anos, DP = 16,6). Relacionou-se a percepção da QV geral através do Short Form 36 (SF-36: função física [FF], desempenho físico [DF], dor corporal [DC], saúde geral [SG], vitalidade [VT], função social [FS], desempenho emocional [DE] e saúde mental [SM]), e a percepção da QV específica para a diabetes através do Diabetes Health Profile (DHP: tensão psicológica [TP], barreiras à actividade [BA] e alimentação desinibida [AD]) – ajustadas para a idade, em função das variáveis clínicas.

Resultados: Os homens apresentam melhor percepção da QV em todas as dimensões do SF-36 excepto no DF, e nas dimensões TP e BA do DHP do que as mulheres. Os DM1 têm melhor percepção da QV na dimensão DC do SF-36, e nas dimensões TP e AD do DHP em relação aos DM2. Os diferentes grupos terapêuticos de DM1 não se diferenciam em termos de QV. Os DM2 com ADO apresentam melhor QV em termos de VT e de TP em relação aos insulino-teratados, e melhor QV em termos de BA em relação aos insulino-teratados e aos com terapêutica combinada. Os obesos apresentam pior QV em termos de AD em relação aos com sobrecarga ponderal, e pior QV em termos de FF em relação aos normoponderais e aos com sobrecarga ponderal. Uma menor duração da doença associa-se a melhor QV em termos de FF, SG, VT, SM, TP e BA.

Conclusão: Salienta-se a pior percepção da QV nas mulheres, DM2, DM2 em insulino-terapia, obesos e maior duração da doença independente da idade.

CO032. ASSOCIAÇÃO ENTRE A AUTOVIGILÂNCIA E A ADESÃO TERAPÊUTICA EM DIABÉTICOS TIPO 2 E A PERCEÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

E. Sepúlveda¹, R. Póinhos^{1,2}, G. Fernandes¹, P. Freitas^{3,4}, D. Pignatelli^{3,4}, D. Carvalho^{3,4}

¹Associação de Prevenção e Apoio à Diabetes (APAD). ²Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação. Universidade do Porto.

³Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. CHSJoão.

⁴Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Objetivo: Relacionar a percepção da qualidade de vida (QV) com a autovigilância e adesão terapêutica em DM2.

Métodos: Relacionou-se em 49 DM2 (53,1% homens; idade média de 61,5 anos, DP = 10,4) o género, cuidados com a alimentação, consumo de álcool, prática de exercício físico, controlo das glicemias capilares, pressão arterial, duração da doença, e diferentes grupos terapêuticos, com a percepção da QV geral através do Short Form 36 (SF-36: função física [FF], desempenho físico [DF], dor corporal [DC], saúde geral [SG], vitalidade [VT], função social [FS], desempenho emocional [DE] e saúde mental [SM]), e a percepção da QV específica para a diabetes através do Diabetes Health Profile (DHP: tensão psicológica [TP], barreiras à actividade [BA] e alimentação desinibida [AD]) – ajustadas para a idade.

Resultados: Os homens têm melhor percepção da QV nas dimensões FF, DC e SG do SF-36, e na dimensão TP do DHP do que as mulheres. Os DM2 que referem ter cuidados com a alimentação apresentam melhor FF, e tendência para melhor AD. O consumo de bebidas alcoólicas associou-se com melhor SG, SM, TP, e tendência para melhor FS e DE. Os DM2 que referem praticar exercício físico apresentam melhor FF, SG, VT e SM, e tendência para melhor DF, DC e TP. Os DM2 que controlam a pressão arterial uma ou mais vezes/semana apresentam pior FF e VT em relação aos que não a controlam. Menor duração da doença associa-se a melhor SG, VT, SM, TP e BA. Os DM2 insulino-tratados apresentam pior BA, e tendência para pior FF, VT e TP do que os não insulino-tratados.

Conclusão: Os cuidados com a alimentação e a prática de exercício físico associam-se a melhor QV; a ausência de consumo de bebidas alcoólicas, e o controlo da pressão arterial maior ou igual a uma vez/semana associam-se a pior QV.

CO033. EFFECTIVENESS AND SAFETY OF VILDAGLIPTIN COMPARED WITH OTHER ORAL ANTIDIABETIC DRUGS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES (EDGE): RESULTS FROM PORTUGAL

M. Marcelino¹, J. Jácome de Castro¹, C. Mathieu², G. Bader³ on behalf of EDGE Steering Committee

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital das Forças Armadas. Lisboa. ²Experimental Medicine and Endocrinology Section. Catholic University of Leuven. Belgium. ³Novartis Pharma AG. Basel. Switzerland.

Objective: Metformin is an established first line treatment for type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients but intensification of oral antidiabetic therapy is usually required over time. The Effectiveness of Diabetes control with vildagliptin and vildagliptin/mEtfornin (EDGE) study compared effectiveness and safety of vildagliptin and other oral antidiabetic drugs in 45,868 worldwide patients with T2DM inadequately controlled by monotherapy under real life conditions. Here we demonstrate effectiveness results for patients receiving vildagliptin or other OADs add-on to monotherapy in Portugal.

Methods: T2DM patients inadequately controlled with current monotherapy were eligible after add-on treatment was chosen by

the physician based on patient's need. Effectiveness was assessed by HbA1c drop and by means of a composite endpoint assessing the proportion of patients responding to treatment (HbA1c < 7) without proven hypoglycemic event and significant weight gain (≥ 5%) after 12 months of treatment.

Results: In total 6,546 patients were enrolled in Portugal. 4,382 patients received vildagliptin and 2,164 other OADs added to the current monotherapy. Mean age was 63.0 ± 11 and 64.6 ± 10.7 in the vildagliptin and comparator cohort respectively. The duration of diabetes was 7.3 ± 6.9 in the vildagliptin and 7.6 ± 6.3 in the comparator cohort. BMI was 28.8 ± 4.4 in the vildagliptin and 28.5 ± 4.0 in the comparator cohort. Mean baseline HbA1c was 7.9 ± 1.3 in the vildagliptin and 7.6 ± 1.2 in the comparator cohort. After 12 months of treatment, HbA1c decreased in both cohorts (vildagliptin: -1.17 ± 1.15%; comparator: -0.76 ± 1.03%) but the drop was significantly greater with vildagliptin compared to comparator (Δ 0.41%; CI95% 0.36-0.44; p < 0.001). In the vildagliptin cohort, a higher proportion of patients reached the composite endpoint (HbA1c < 7, no hypoglycemic events, no weight gain) when compared to the SU cohort (vildagliptin: 48.8%; SU: 40.0%; p < 0.001). AEs were underreported: 44 (0.01%) and 23 (0.01%) in the vildagliptin and comparator cohort respectively.

Conclusion: In real life clinical practice in Portugal, vildagliptin is associated with a greater HbA1c-drop, and a higher proportion of patients reaching target HbA1c without hypoglycemia and weight gain compared to SU.

CO034. CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE CUIDADOS NUMA CONSULTA DE DIABETES

M. Marcelino, A. Domingues, D. Passos, J. Raimundo, J. Silva, L. Lopes, M. Lopes, P. Chambel, V. Santos, J. Jácome de Castro

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital das Forças Armadas.

Introdução: A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença em franca expansão, com uma importante morbi-mortalidade associada. As orientações internacionais defendem cada vez mais a individualização de objectivos terapêuticos e uma abordagem multidisciplinar para cada doente.

Objetivo: Caracterizar a população com DM2 seguida na nossa consulta e avaliar o nível de cuidados prestados através da avaliação do controlo metabólico, factores de risco cardiovascular e co-morbilidades associadas.

Métodos: Foi realizado um estudo transversal, com avaliação de 141 doentes com DM2. Foram avaliados parâmetros biodemográficos, antropométricos, controlo glicémico, perfil lipídico, PA, complicações macro e micro-vasculares e terapêuticas instituídas.

Resultados: Os 141 doentes apresentaram uma idade média de 61,3 anos, sendo a maioria (61,7%) do sexo masculino. Cerca de 90% dos diabéticos tinham excesso ponderal (41,9% obesos). 65,3% dos doentes referiam história familiar de diabetes. A duração média da DM foi de 15 anos e a HbA1c média de 7,9%, sendo que 40% dos doentes apresentaram HbA1c < 6,5% e 59,3% HbA1c < 7%. 95,7% faziam monitorização da glicemia capilar. 73,8% dos doentes estavam medicados com ADO, (71,2% com associações terapêuticas), 16,3% com insulina e ADO e 9,2% com insulina apenas. Um doente não estava medicado. 82,3% eram hipertensos e todos estavam medicados. 1/3 dos doentes apresentavam PA sistólica < 130 mmHg e 85,8% PA diastólica < 80 mmHg. A dislipidémia estava presente em 82,9% dos diabéticos e 90,5% destes estavam medicados com estatina. 62,6% apresentaram valores de LDL < 100 mg/dl. Avaliando o controlo concomitante da

HbA1c, PA e Colesterol LDL, apenas 13,5% dos doentes cumpriam os objectivos terapêuticos propostos. 61,3% dos diabéticos estavam antiagregados. Nas complicações, 16,7% dos doentes apresentavam retinopatia e 26,4% apresentavam nefropatia diabética. Verificou-se cardiopatia isquémica em 23% dos doentes e doença cérebro-vascular em 8,7%.

Conclusão: Na abordagem integrada do doente diabético, é difícil atingir todos os objectivos terapêuticos propostos pelas recomendações internacionais. Apesar deste facto, os nossos resultados foram coerentes e favoráveis não só em relação a estudos de referência como também à nossa própria casuística publicada no passado.

CO035. IMPORTÂNCIA DO HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO NA QUALIDADE DE VIDA E COMORBILIDADES DE HOMENS OBESOS

C. Moreno, D. Rodrigues, L. Ruas, P. Oliveira, A. Vieira, M. Alves, S. Gouveia, J. Saraiva, D. Guelho, M. Carvalheiro, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. HUC. E.P.E.

Introdução: A obesidade está associada a hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) masculino, no entanto desconhece-se a sua prevalência, causas e consequências. Na sua génese poderão estar os seguintes mecanismos: estimulação da aromatase adipocitária conduzindo a elevação relativa do estradiol e inibição da secreção de gonadotrofinas; diminuição da produção da Kisspeptin; hiperleptinémia que frena inapropriadamente a LH.

Objetivo: Avaliar a prevalência de HH em homens obesos e a sua relação com comorbilidades metabólicas.

Métodos: Estudo prospetivo em homens obesos (IMC ≥ 30 Kg/m²) consecutivamente assistidos em Consulta de Obesidade. Excluídos aqueles com: doença hepática, insuficiência renal, saturação transferrina $> 60\%$, iatrogenia, patologia hipofisária e hipogonadismo hipergonadotrófico. Analisaram-se parâmetros clínicos, analíticos e ecografia escrotal recorrendo ao SPSS 21.0®.

Resultados: Amostra constituída por 58 indivíduos, 33 com HH (56,9%) e 25 com testosterona livre (Tlivre) normal (43,1%). Os doentes com HH, comparativamente aos com Tlivre normal, tinham idade média superior ($48,1 \pm 11,3$ vs $41,2 \pm 11,9$ anos; $p = 0,029$) e maior %massa gorda ($44,9 \pm 10,7$ vs $32,6 \pm 8,2$; $p = 0,036$) embora com IMC ($39,4 \pm 6,2$ vs $39,7 \pm 6,9$ Kg/m²; $p = 0,851$) e perímetro cintura ($121,5 \pm 12,9$ vs $121,6 \pm 15,2$ cm; $p = 0,974$) semelhantes. O grupo com HH apresentou níveis mais elevados de A1c ($6,3 \pm 1,8$ vs $5,7 \pm 1,7\%$; $p = 0,061$), Colesterol LDL ($141,8 \pm 36,1$ vs $130,9 \pm 34,7$ mg/dL; $p = 0,485$), triglicerídeos ($166,2 \pm 124,7$ vs $147,5 \pm 76$ mg/dL; $p = 0,513$), peptídeo C ($4,1 \pm 1,3$ vs $3,2 \pm 1,6$ ng/mL; $p = 0,089$) e níveis significativamente superiores de estrogénios ($40,69 \pm 22,2$ vs $31,35 \pm 18,1$ pg/mL; $p = 0,035$) e de leptina ($21,5 \pm 10,1$ vs $16,3$ vs $8,3$ pg/mL; $p = 0,012$). Não se verificaram diferenças relevantes na prevalência de comorbilidades metabólicas (DM, HTA, dislipidémia) à exceção da síndrome metabólica (critérios NCEP-ATPIII) que foi significativamente superior no grupo com HH (71,0% vs 40,0%; $p = 0,041$). Os doentes com HH tinham significativamente mais queixas de disfunção eréctil (85,7% vs 22,2%; $p = 0,002$) e diminuição de libido (78,6% vs 22,2%; $p = 0,003$). Verificou-se uma correlação negativa significativa entre Tlivre e %massa gorda ($\rho = -0,430$; $p = 0,012$), A1c ($\rho = -0,324$; $p = 0,042$), peptídeo C ($\rho = -0,259$; $p = 0,034$), estrogénios ($\rho = -0,419$; $p = 0,018$) e leptina ($\rho = -0,519$; $p = 0,009$).

Conclusão: Na nossa amostra, a Tlivre correlacionou-se negativamente e de forma estatisticamente significativa com a A1c, peptídeo C, leptina, estrogénios e %massa gorda. O grupo com HH apresentou níveis de leptina, estrogénios e %massa gorda

significativamente superiores. A síndrome metabólica, disfunção eréctil e diminuição da libido foi significativamente mais prevalente nos doentes com HH, que poderá corresponder à expressão clínica das alterações analíticas encontradas.

CO036. COMPARAÇÃO DA EVOLUÇÃO DOS PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E CO-MORBILIDADES ENTRE OS DOENTES SUBMETIDOS A GASTROBANDOPLASTIA E BYPASS GÁSTRICO 2 ANOS APÓS CIRURGIA

A.R. Caldas, A.M. Silva, C. Amaral, C. Freitas, A. Couto Carvalho, R. Carvalho, I. Silva, F. Pichel, C. Silva, C. Nogueira, J. Santos, M.H. Cardoso

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Serviço de Cirurgia 1. Centro Hospitalar do Porto. Universidade Fernando Pessoa.

Introdução: A cirurgia bariátrica é um método eficaz na abordagem terapêutica da obesidade. O objectivo deste trabalho foi comparar os resultados obtidos com a gastrobandoplastia e o bypass gástrico nos parâmetros antropométricos e na resolução/melhoria das principais co-morbilidades.

Métodos: Os doentes submetidos a gastrobandoplastia e bypass gástrico entre 2004 e 2010 foram avaliados prospectivamente e foi efectuada a comparação dos dados antropométricos e da prevalência da diabetes mellitus (DM), dislipidemia e hipertensão arterial (HTA) aos 2 anos após cirurgia.

Resultados: Foram avaliados 51 doentes submetidos a gastrobandoplastia (média $48,4 \pm 10,6$ anos, 84,3% mulheres) e 58 submetidos a bypass gástrico (média $45,2 \pm 9,2$ anos, 86,2% mulheres). Não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos na avaliação pré-cirúrgica relativamente à idade, peso, IMC, excesso peso, excesso IMC, prevalência de DM e HTA; a dislipidemia era mais frequente nos doentes submetidos a bypass (46,6% vs 27,5%). Aos 2 anos após cirurgia, as percentagens de excesso de peso e de IMC perdidos foram significativamente superiores com o bypass gástrico ($70,9 \pm 14,0\%$ vs $38,5 \pm 22,3\%$ e $83,7 \pm 7,8\%$ vs $45,6 \pm 26,3\%$, respectivamente). O impacto nas co-morbilidades foi significativo com ambas as técnicas: nos doentes com gastrobandoplastia a percentagem de remissão foi 75% na DM, 61,1% na HTA e 64,3% na dislipidemia; nos doentes com bypass as percentagens respectivas foram 65%, 61,1% e 85,2%. Nos doentes sem critérios de remissão da DM houve melhoria significativa do perfil metabólico em ambos os grupos.

Conclusão: Os nossos dados sugerem uma maior perda de peso e IMC nos doentes submetidos a bypass gástrico comparativamente à gastrobandoplastia. Ambas permitem uma remissão significativa das co-morbilidades até ao segundo ano após cirurgia e uma melhoria do perfil metabólico nos que não atingiram essa remissão.

CO037. CARACTERIZAÇÃO DE DOENTES COM OBESIDADE SEGUIDOS EM CONSULTA DE DIETÉTICA E NUTRIÇÃO

E. Ferreira, I. Ferreira, S. Policarpo, A. Guerra, S. Neves, P. Almeida Nunes, I. Carmo

Centro Hospitalar Lisboa Norte. Hospital de Santa Maria.

Introdução: A obesidade aumenta a probabilidade de morte prematura e está associada a diversas co-morbilidades, nomeadamente às doenças cardiovasculares, a principal causa de morte em Portugal.

Métodos: Recolheram-se dados de caracterização (idade, género) e presença de co-morbilidades dos indivíduos seguidos em consulta de Dietética e Nutrição pela primeira vez entre 2011 e 2012. Caracterizaram-se os parâmetros antropométricos (peso, altura, Índice de Massa Corporal – IMC) em dois momentos consecutivos: 1ª e 2ª consulta. Critérios de exclusão: Idade < 18 anos, ter realizado cirurgia bariátrica prévia ou IMC < 30 kg/m².

Resultados: Recolheram-se dados de 257 doentes, com idade média de 42,8 ± 11,7 anos, 77% (n = 198) do sexo feminino. O IMC foi de 43,4 ± 5,9 kg/m², distribuindo-se pelas classes: obesidade I (4,7%), obesidade II (25,3%), obesidade III (70,0%), dos quais 18% são superobesos (IMC > 50 kg/m²); 59% dos doentes referem co-morbilidades. Da amostra, 8,9% ainda não tinha completado tempo até à 2ª consulta. Dos 70% que compareceram, a mediana de tempo entre consultas foi de 92 dias. Verificou-se alteração do peso da 1ª para a 2ª consulta (p < 0,000), sendo que 67,8% perderam, em média, 1,3 ± 3,6% do peso inicial, variando entre -15,2% e -0,08%. Quanto à percentagem de indivíduos que perde peso, verifica-se que a classe obesidade III apresenta maior percentagem de indivíduos que perdem peso entre consultas (71,8%) comparativamente às restantes classes: obesidade I (37,5%) e obesidade II (61,0%). Não se encontrou associação entre a variação ponderal e o tempo decorrido entre consultas.

Conclusão: A classe de obesidade mais prevalente foi a obesidade III. A maioria dos doentes seguidos em consulta de dietética e nutrição perde peso da primeira para a segunda consulta. São necessários mais estudos que caracterizem a evolução ponderal ao longo do tempo, de forma a otimizar estratégias de intervenção para esta população.

CO038. CRIANÇAS EM IDADE ESCOLAR: CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL E DO CONSUMO DE FRUTA

B. Sousa

Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira. Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto.

Introdução: O excesso de peso e a obesidade são muito prevalentes na população infantil portuguesa e é frequente encontrarmos nesta população um consumo insuficiente de fruta e vegetais.

Objetivo: Avaliar o estado nutricional e o consumo de fruta em crianças de 1º ciclo antes da implementação de um programa de educação alimentar que promove o consumo adequado de fruta.

Métodos: A população foi constituída pelos alunos que compõem as duas turmas de 1º ciclo em que irá ser realizado o programa educacional, perfazendo um total de 54 crianças com idades compreendidas entre os 7 e 9 anos, sendo que 55,6% são do sexo masculino. Foi avaliado o peso e a estatura e calculado o IMC. Para determinar o estado nutricional utilizou-se a classificação da IOTF. Para avaliar o consumo de fruta foi utilizado um questionário de frequência alimentar.

Resultados: A percentagem de crianças com pré-obesidade é de 35,2% e com obesidade de 11,1%. Encontramos também uma elevada percentagem de crianças (77,8%) com um consumo insuficiente de fruta e em que a sua ingestão se realiza na maior parte das vezes nas refeições do almoço e do jantar. Verificamos ainda que 90,7% reconhece que as frutas e vegetais constituem os alimentos que possuem maior riqueza vitamínica e que 85,2% tem a noção que devem consumir pelo menos três peças de fruta por dia.

Conclusão: Existe uma grande percentagem de crianças com excesso de peso e com um consumo de fruta inferior ao recomendado, pelo que a realização deste programa de educação

alimentar, que irá decorrer ao longo do ano letivo 2012/2013, envolvendo toda a comunidade escolar e a família será importante para promover o consumo adequado de fruta.

CO039. VARIAÇÃO GENÉTICA DA HAPTOGLOBINA E DO P53: SUA RELAÇÃO COM A OBESIDADE E RISCO CARDIOVASCULAR

A. Pereira da Silva¹, A. Matos¹, J. Ferreira¹, C. Afonso¹, M. Mascarenhas², M. Bicho^{1,3}

¹Laboratório de Genética. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. ²Clínica de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo de Lisboa. ³Instituto Bento da Rocha Cabral. Lisboa.

Introdução: Sabe-se que a obesidade está associada a um risco cardiovascular aumentado, possivelmente envolvido com fatores pro-inflamatórios, angiogénicos e a fenómenos de apoptose celular. As proteínas Haptoglobina (Hp) e p53, expressas nos processos inflamatório/sobrevivência celular, apresentam variação genética, podendo estar associadas à modulação da hipoxia celular na obesidade.

Objetivo: Verificar numa amostra de obesos a associação dos genótipos Hp e p53 com o risco cardiovascular-hipertensão arterial.

Métodos: Foi estudada uma amostra de 1.228 indivíduos do sexo (F/M): 81,9%/18,1%; idades: 53,60 ± 13,75 anos com IMC (Kg/m²) 16,01-49,24, média 28,88 ± 5,02 e classificados em NormoPonderais (NP), Excesso de Peso (EP) e Obesos (OB), N = 297, 501 e 430 respetivamente. Considerou-se hipertensão (HTA) se pressão arterial ≥ 140/ 90 mmHg ou com medicação anti-hipertensiva; e Normotensos (NT) caso contrário. O fenótipo da Haptoglobina (Hp) foi determinado por PAGE e o polimorfismo do p53 (codão 72) por PCR. Os métodos estatísticos foram o Qui-quadrado e ANOVA.

Resultados: A frequência de Hipertensão foi proporcional ao grau de obesidade: NP = 20,9%, EP = 38,1% e OB = 53,7% (p < 0,001). Os indivíduos com EP e OB, com HTA não controlada, estiveram associados a uma maior frequência de Hp 2-2 (p = 0,018). Nos indivíduos EP e OB, hipertensos, verificou-se um predomínio do genótipo do p 53 Arg/Arg versus Pro/Arg versus Pro/Pro (55,3% vs 29,8% vs 14,9%), respectivamente (p = 0,025).

Conclusão: O maior risco cardiovascular na obesidade pode estar associado a processo inflamatório crónico, hipoxia celular e neoangiogénese condicionada pela Hp 2-2. A obesidade, associada a pro- inflamação e hipoxia celular mais acentuada, induz estabilização do p53 e consequente apoptose, sendo o Arg/Arg mais eficiente. Estes dois genótipos e sua variação genética podem estar associados independentemente com a hipertensão arterial na obesidade.

CO040. AVALIAÇÃO DE QUALIDADE NA REFERENCIAÇÃO DOS CUIDADOS DE SAÚDE PRIMÁRIOS À CONSULTA DE ENDOCRINOLOGIA

M.F. Pires, M.J. Oliveira, A.M. Carvalho

USF Nova Via do Centro de Saúde Boa Nova. ACES Grande Porto IX. Serviço de Endocrinologia. Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/ Espinho.

Os profissionais de Cuidados de Saúde Primários são, muitas vezes, confrontados pelos colegas dos Cuidados de Saúde Secundários com a existência de pedidos de referenciação considerados de má qualidade. Numa perspectiva de complementaridade foram analisadas as razões para essa

percepção, expostas as particularidades inerentes à prática de MGF que possam justificar esses défices e propostas estratégias para melhorar a articulação entre ambos os níveis de Cuidados. Este trabalho visa avaliar, retrospectivamente, a qualidade técnico-científica dos registos nos pedidos de referenciação informatizados via Alert P1 à consulta externa de Endocrinologia do CHVNG/E. Foram avaliadas 100 referenciações durante o período em causa, de 5 ACES diferentes, tendo os utentes uma idade média de 48,7 anos. Foi aplicado um questionário a cada referenciação avaliando parâmetros respeitantes ao Conteúdo, Pertinência, Terminologia e Encaminhamento da mesma e categorizando-os como Insatisfatório, Satisfatório ou Bom consoante uma classificação de 0 a 10 (Padrão de qualidade: 1 a 3,49: Insatisfatório; 3,50 a 7,49: Satisfatório; 7,50 a 10: Bom). O Conteúdo das referenciações obteve uma nota claramente negativa (Insatisfatório) enquanto a Pertinência e a Terminologia foram Satisfatórias. Apesar disso, a maioria (86%) foi aceite. Em conclusão, há, claramente, um défice de informação clínica nas referenciações avaliadas, que impede que o especialista dos CSS perceba as dificuldades sentidas pelos MF e o seu intuito ao enviar-lhe o utente, podendo originar a devolução ou a recusa das mesmas com atraso nos cuidados prestados. Apesar disso, a Pertinência das referenciações justifica que a maioria seja aceite para orientação.

CO041. DISLIPIDEMIA ASSOCIADA AO TRATAMENTO COM INIBIDORES DA M-TOR

J. Couto¹, R.G. Martins¹, F. Carneiro², A.P. Santos¹, I. Torres¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Oncologia Médica. Instituto Português de Oncologia FG. Porto.

Introdução: A abordagem terapêutica dos doentes (dts) com carcinoma de células renais com doença metastática pode incluir o recurso a agentes biológicos como os inibidores da m-TOR: temsirolimus (TM) e everolimus (EV). A sua utilização encontra-se associada a disfunção metabólica, sobretudo com o everolimus: hiperglicemia (37% dts sob TM vs 72% dts sob EV), hipercolesterolemia (25% dts sob TM vs 81% dts sob EV) e hipertrigliceridemia (30% dts sob TM vs 73% dts sob EV). É sugerida suspensão da terapêutica se verificada toxicidade grau 4: glicemia > 500 mg/dL, colesterol total > 500 mg/dL e níveis de triglicéridos > 10xLSN.

Métodos: Avaliação retrospectiva do perfil lipídico (PL) em dts tratados no IPOP por carcinoma de células renais, estadio IV, submetidos a terapêutica com inibidores da m-TOR(TM e EV), entre Junho de 2010 e Agosto de 2012. Foram avaliados os parâmetros: colesterol total (CT) e triglicéridos (TG). Foram excluídos os dts com hipotiroidismo(contexto de tratamento prévio com sunitinib?) e dts sem PL prévio ao início da terapêutica.

Resultados: Foram avaliados cinco dts, 4H;1M, com idades compreendidas entre 55 e 70 anos. Três doentes foram tratados com TM e dois com EV. Todos os doentes apresentavam dislipidemia antes da terapêutica. Os valores médios dos parâmetros avaliados antes do tratamento foram: CT 224 ± 54 mg/dL (191 mg/dL - grupo do TM vs 275 mg/dL-grupo do EV); TG 247 ± 115 mg/dL (202 mg/dL-grupo do TM vs 313 mg/dL-grupo do EV). Após a terapêutica (méd. 2,4 meses): CT 278 ± 137 mg/dL (+24%); TG 557 ± 383 mg/dL (+126%). O aumento do CT no grupo dos dts tratados com TM e EV foi de +25% vs +23%, respetivamente. O aumento dos níveis de TG nos mesmos foi de +101% vs +150%, respetivamente.

Conclusão: A terapêutica com inibidores da m-TOR encontra-se frequentemente associada a alterações do PL. Nesta pequena série de dts verificou-se um aumento dos parâmetros lipídicos avaliados, sobretudo a nível dos TG. A toxicidade metabólica nos doentes sob

TM e EV deve ser abordada atempadamente e obriga a uma maior interação entre Oncologia e Endocrinologia no sentido de elaborar protocolos de avaliação e seguimento.

CO042. PREVALÊNCIA DE HIPOGONADISMO BIOQUÍMICO EM HOMENS COM INFECÇÃO VIH-1 SOB TERAPÊUTICA ANTIRETROVÍRICA

P. Freitas, E. Lau, M.J. Matos, R. Serrão, S. Xerinada, A. Sarmento, D. Carvalho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar São João. Serviço de Doenças Infecciosas. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Introdução: A Endocrine Society recomenda o doseamento matinal de testosterona total (TT) para o diagnóstico de hipogonadismo no homem. Contudo, os níveis elevados de SHBG (sex hormone-binding globulin) nos homens infectados pelo VIH podem falsamente elevar a TT, originando uma falha no diagnóstico de hipogonadismo. A testosterona livre (TL) permite, deste modo, o diagnóstico de hipogonadismo com maior precisão nesta população.

Objetivo: Avaliar a prevalência de hipogonadismo bioquímico numa população de doentes infectados pelo VIH-1 sob terapêutica anti-retrovírica e comparar o diagnóstico de hipogonadismo efectuado pela determinação de TT ou TL ou TT e/ouTL.

Métodos: Avaliamos em 155 homens com infecção VIH-1 sob terapêutica anti-retrovírica parâmetros hormonais (SHBG, testosterona total, testosterona livre, FSH e LH).

Resultados: No total de doentes: 19,3% (30/155) tinham TT e/ou TL baixas; 8,39% (13/155) baixa de TT e 14,84% (23/155) TL baixa. Dos doentes com hipogonadismo bioquímico, 66,6% (20/30) eram normagonodotróficos; 6,67% (2/30) hipogonodotróficos e 26,67% (8/30) hipergonodotróficos. No total dos doentes, 28,38% (44/155) tinham SHBG aumentado. Naqueles com SHBG aumentado: 1) 2,27% (1/44) tinham TT baixa; 2) 20,45% (9/44) tinham TL baixa; 3) 47,72% (21/44) tinham TT aumentada; 4) 2,27% (1/44) tinham TT aumentada e TL baixa. Dos doentes com hipogonadismo bioquímico (30/155), 26,67% (8/30) tinham SHBG aumentada. E destes 8 com SHBG aumentada, 100% (8/8) tinham TL baixa e 12,5% (1/8) tinham TT baixa e 12,5% (1/8) tinham TT aumentada. Dos doentes com TL baixa, 26,1% (6/23) tinham TT baixa; 4,34% (1/23) tinha TT aumentada e 69,6% (16/23) tinham TT normal.

Conclusão: Os nossos dados sugerem que o uso exclusivo da TT no diagnóstico de hipogonadismo pode ocasionar a omissão de diagnóstico em alguns casos.

CO043. COCIENTE VAT/SAT AUMENTADO É CARACTERÍSTICO DE DOENTES COM INFECÇÃO VIH INDEPENDENTEMENTE DA DEFINIÇÃO DE LIPODISTROFIA

P. Freitas¹, A.J. Madureira², A.C. Santos³, E. Lau¹, M.J. Matos¹, R. Serrão⁴, S. Xerinda⁴, J. Pereira⁵, A. Sarmento⁴, D. Carvalho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Radiologia; ³Serviço de Doenças Infecciosas; ⁴Serviço de Medicina Nuclear. Centro Hospitalar São João. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. ⁵Departamento de Epidemiologia Clínica, Medicina Preditiva e Saúde Pública. Faculdade de Medicina e Instituto de Saúde Pública. Universidade do Porto.

Introdução: O perímetro da cintura (pc) é um marcador de consequências metabólicas. No entanto, ao determinar o pc estamos a avaliar simultaneamente o tecido adiposo (TA) subcutâneo (SAT)

e o tecido adiposo visceral (VAT) abdominal, que individualmente podem ter contributos diferentes para as alterações metabólicas. Os doentes com infecção VIH sob terapêutica anti-retrovírica (TAR) podem ter alterações da composição corporal, que se podem reflectir em diferente distribuição do TA.

Objetivo: Avaliar a SAT, VAT e razão VAT/SAT avaliada por TC a nível abdominal: 1) em doentes infectados pelo VIH-1 sob TAR vs controlos não infectados; 2) em doentes com e sem lipodistrofia definida pela clínica vs controlos; 3) em doentes com lipodistrofia definida pela “razão massa gorda tronco/membros” (RMGTM) definida por DEXA vs controlos.

Métodos: Avaliamos em 173 controlos e 211 doentes com infecção VIH-1 sob TAR, parâmetros antropométricos e a massa gorda a nível abdominal determinada por TC - SAT, VAT e VAT/SAT, após ajuste para a idade e IMC.

Resultados: Independentemente do género, a massa gorda total (MGT) e SAT era maior nos controlos do que nas doentes VIH e a razão VAT/SAT era maior nas doentes. Quando considerada a lipodistrofia clínica, nas mulheres, a SAT era maior nos controlos e naquelas sem lipodistrofia, sendo a razão VAT/SAT maior nas com infecção (com ou sem LC). Nos homens, a MGT e SAT era maior nos controlos e naqueles sem LC; a razão VAT/SAT era maior nos que tinham infecção (com ou sem LC). Se lipodistrofia definida por RMGTM, observou-se que nas mulheres, a SAT era maior nos controlos e nas sem lipodistrofia e a razão VAT/SAT era maior nas com infecção (com ou sem lipodistrofia). Nos homens, a MGT e SAT era maior nos controlos e naqueles sem lipodistrofia; a razão VAT/SAT era maior nos com infecção (quer com ou sem lipodistrofia). Em ambos os géneros observou-se maior VAT nos com lipodistrofia.

Conclusão: Observou-se maior VAT/SAT nos doentes infectados, independentemente do género e da definição de lipodistrofia utilizada.

CO044. UM EM CADA 5 DOENTES COM INFECÇÃO VIH TÊM HIPOGONADISMO

P. Freitas¹, A.C. Santos², E. Lau¹, J. Madureira³, M.J. Matos¹, S. Xerinda⁴, R. Serrão⁴, A. Sarmento⁴, D. Carvalho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ³Serviço de Radiologia; ⁴Serviço de Doenças Infecciosas. Centro Hospitalar São João. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

²Departamento de Epidemiologia Clínica, Medicina Preditiva e Saúde Pública. Faculdade de Medicina Porto e Instituto de Saúde Pública. Universidade do Porto.

Introdução: O hipogonadismo associado à infecção VIH é um distúrbio endócrino prevalente de etiologia multifactorial.

Objetivo: Estudar a prevalência de hipogonadismo numa população masculina infectada pelo VIH-1 sob terapêutica anti-retrovírica e a sua associação com a composição corporal e factores de risco. Doentes e métodos: Avaliamos em 155 homens com infecção VIH-1 sob terapêutica anti-retrovírica, parâmetros antropométricos e clínicos, composição corporal [massa gorda (SAT, VAT e VAT/SAT) a nível abdominal por TC], carga vírica e contagem de CD4+ e perfil hormonal (SHBG, testosterona total, testosterona livre, FSH, LH e leptina).

Resultados: Os doentes tinham as seguintes características: idade 46,0 (39,0-53,0) anos, IMC 24,4 (22,5-27,3) kg/m²; anos de infecção VIH 7,0 (5,0-10,0) anos e de TAR 6,0 (4,0-10,0) anos. 19,3% (n = 30) tinham hipogonadismo bioquímico. Não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre doentes sem ou com hipogonadismo bioquímico relativamente à idade, peso, IMC, perímetros (cervical, cintura, anca, coxa e braço), presença de lipodistrofia (definida pela clínica e pela “razão da massa gorda

tronco/membros”), massa gorda avaliada por TC a nível abdominal (massa gorda total, VAT, razão VAT/SAT), anos de infecção VIH, duração da TAR, contagem de CD4, supressão da carga vírica, níveis de SHBG e leptina, presença de hipertensão arterial e consumo de álcool ou tabaco. Os doentes com hipogonadismo apresentavam maior SAT [121,4 (69,8-185,9) vs 78,0 (48,9-125,2); p = 0,046]. No total dos doentes, a testosterona total associa-se negativamente à idade, IMC, massa gorda total, VAT, SAT e leptina e não variou por classes etárias ou presença de lipodistrofia; a testosterona livre associa-se negativamente à idade, massa gorda total, SAT e leptina e não variou por classes etárias ou presença de lipodistrofia; a SHBG associa-se negativamente à IMC, massa gorda total, VAT, SAT e razão VAT/SAT e não variou por classes etárias ou presença de lipodistrofia.

Conclusão: O Hipogonadismo bioquímico foi diagnosticado em 19,3% dos doentes.

CO045. CONSULTA MULTIDISCIPLINAR DE PÉ DIABÉTICO “DRA. BEATRIZ SERRA” DO CHP – ANÁLISE DA REFERENCIAÇÃO

P. Borges Fernandes¹, J. Almeida², A. Caldas³, M. Almeida³, S. Garrido³, T. Pereira³, A. Maia³, S. Teixeira³, A. Carvalho³, C. Amaral³, C. Freitas³, H. Neto³, I. Gonçalves⁴, J. Martins⁵, J. Muras⁴, R. Guimarães³, S. Pinto³, R. Carvalho³

¹Medicina Geral e Familiar. USF S. Bento. ²Medicina Geral e Familiar. USF Garcia de Orta. ³Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ⁴Serviço de Ortopedia; ⁵Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascul. Centro Hospitalar do Porto (CHP).

Introdução: O Pé Diabético é uma das complicações mais graves da Diabetes. A Consulta Multidisciplinar de Pé Diabético (CMPD) do Centro Hospitalar do Porto (CHP) fornece cuidados de nível 2 à população da área de residência e cuidados de nível 3 à região norte do país.

Objetivo: Descrição demográfica e clínica dos utentes das primeiras consultas de 2011 da CMPD e caracterizar a qualidade da sua referenciação.

Métodos: Estudo observacional retrospectivo, com recolha de informação dos processos clínicos hospitalares das primeiras consultas do ano de 2011 da CMPD do CHP. Definiu-se referenciação indevida (RI) como os utentes que não se incluíam nos critérios de referenciação para a CMPD.

Resultados: Foram analisados 705 processos: 57% do género masculino; idade média de 67,5 anos; 16,5 anos de evolução da Diabetes; HbA1C média de 8,1%. Cerca de 28% das primeiras consultas tiveram uma RI, sendo que 63,7% não apresentaram lesões no pé. A maior percentagem de referenciações (64,8%) corresponde ao distrito do Porto, que apresenta também a maior percentagem de RI (31,5%). Os ACeS com maior percentagem de RI foram: ACeS Grande Porto VIII/Gaia (39,1%); ACeS Grande Porto II/Gondomar (38,3%) e o ACeS Grande Porto VII/Porto Oriental (36,7%).

Conclusão: A prevenção de lesões ulceradas no pé é prioritária nos Cuidados de Saúde Primários, devendo ser estabelecida através da formação e desempenho de Consultas Multidisciplinares de Pé Diabético de nível 1 nos ACeS. A existência de uma CMPD de nível 3 com 25 anos de atividade, fácil acesso e ampla divulgação poderá traduzir-se num maior facilitismo na referenciação. Contudo, é ainda notória a falta de recursos especializados podológicos para prevenção de lesões do pé nos ACeS. É necessário um esforço acrescido para promover a formação dos profissionais de saúde, mas também na criação e organização de Consultas do Pé Diabético de nível 1.

CO046. O PAPEL DA SUPLEMENTAÇÃO PROTEICA EM DOENTES INTERNADOS POR ÚLCERA DO PÉ DIABÉTICO

A. Lopes, A. Carvalho, S. Garrido, T. Pereira, M. Almeida, A. Caldas, A. Maia, S. Teixeira, C. Amaral, C. Freitas, H. Neto, S. Pinto, J. Martins, J. Muras, I. Gonçalves, R. Guimarães, I. Fonseca, R. Carvalho, F. Pichel

Centro Hospitalar do Porto. Hospital de Santo António.

Introdução: O pé diabético ulcerado origina um estado hipercatabólico, com aumento da atividade celular. Tem sido sugerido que o estado nutricional, particularmente o aporte proteico, pode ser determinante numa cicatrização mais eficaz. Contudo, a relação entre suplementação proteica e cicatrização de feridas do pé diabético tem sido pouco investigada e, em Portugal, não é conhecido nenhum estudo nesta área.

Objetivo: Avaliar o efeito da suplementação proteica na evolução dos valores analíticos de proteínas, albumina e pré-albumina em doentes internados com úlcera do pé diabético. Avaliar o seu impacto no tempo médio de internamento.

Métodos: Estudo longitudinal prospetivo realizado com doentes admitidos no Serviço de Endocrinologia do HSA por pé diabético, entre fevereiro e outubro de 2012. O grupo de intervenção foi selecionado aleatoriamente e suplementado com 1,5 g de proteína/kg peso.

Foram efetuados doseamentos analíticos de proteínas totais, albumina e pré-albumina tanto no momento de admissão como no de alta hospitalar. A análise estatística foi efetuada com o software SPSS 17.0.

Resultados: De um total de 46 doentes, 23 foram incluídos no grupo de estudo. À entrada, o grupo de intervenção e o grupo controlo eram homogéneos em todos os parâmetros demográficos e analíticos. Verificou-se uma tendência para aumento dos níveis séricos de proteínas totais ($p = 0,136$) e de albumina ($p = 0,074$) no grupo suplementado e diminuição no grupo controlo (proteínas totais: $p = 0,232$; albumina: $p = 0,870$). Relativamente à pré-albumina, houve uma subida significativa no grupo suplementado ($36,9 \pm 50,2$; $p = 0,003$) e uma subida não significativa dos valores no grupo controlo ($p = 0,204$). O tempo médio de internamento do grupo de intervenção foi inferior em cerca de 7 dias relativamente ao do controlo (17 ± 7 vs 25 ± 15 ; $p = 0,024$).

Conclusão: Além da melhoria observada nos parâmetros analíticos, os resultados obtidos sugerem uma redução do tempo de internamento para doentes suplementados com proteínas.

CO047. A INFECÇÃO DO PÉ DIABÉTICO MODERADA A GRAVE. EPIDEMIOLOGIA E EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS DOENTES INTERNADOS NO CENTRO HOSPITALAR DO PORTO EM 2011

T. Pereira, S. Garrido, A.C. Carvalho, A.R. Caldas, A.M. Silva, S. Teixeira, M.A. Ferreira, A. Giestas, C. Freitas, C. Amaral, R. Carvalho

Hospital de Santo António. Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: A morbi-mortalidade associada à infecção de Pé Diabético determina a necessidade do correcto conhecimento sobre a microbiologia das infecções, de forma a tentar prevenir a catástrofe da amputação.

Objetivo: Descrição do perfil clínico, microbiológico e evolutivo dos doentes com infecção de pé diabético moderada/grave.

Métodos: Estudo retrospectivo com obtenção dos dados demográficos e clínicos dos doentes que obtiveram alta clínica por infecção de pé diabético em 2011, do serviço de Endocrinologia do

CHP e registo do seu seguimento até 6 meses, com avaliação das taxas de amputação, reinternamento e morte.

Resultados: Verificaram-se 75 altas por Pé Diabético infectado, com predominância do sexo masculino (77,3%) e idade média de 64,5 anos (36-90; mín-máx). A mediana de tempo de internamento foi de 17 dias (3-75). 89% apresentava DM tipo 2, com HbA1c média de 8,5% (4,7-14,8%). 56% apresentava pé neuro-isquémico e 41,3% pé neuropático (osteopatia de Charcot em 23%). À data do internamento, 72% encontrava-se sob antibiótico, tendo sido instituída antibioterapia empírica com carbapenem (35%), carbapenem e glicopeptídeo/linezolid (35%), B-lactâmico/inibidor B-lactamase (25%). Foi colhido produto para microbiologia em 89,3% dos doentes, sobretudo hemoculturas (57,3%) e tecidos (46,7%), com isolamentos em 77,6% dos casos. Foram isolados *Staphylococcus aureus* em 40,4% (SAMR:52%), Enterobacteriaceas em 34,6% e *Enterococcus sp* em 32,3% dos doentes. A taxa de resistência à antibioterapia empírica foi de 19,2%. Foi realizada limpeza cirúrgica em 45,3% dos casos. As taxas de amputação major e de mortalidade foram de 15% e 5% aos 6 meses, respectivamente.

Conclusão: Nesta população de idade avançada verificou-se predominância de pé neuro-isquémico infectado. As taxas de isolados multirresistentes foram elevadas e, apesar da instituição de antibioterapia empírica de largo espectro, esta não se demonstrou adequada em cerca de um quinto dos doentes e poderá ter contribuído para as elevadas taxas de amputação e morte apresentadas.

CO048. A INFECÇÃO DO PÉ DIABÉTICO MODERADA A GRAVE - FACTORES DE RISCO ASSOCIADOS A AMPUTAÇÃO MAJOR E MORTE

S. Garrido, T. Pereira, A.C. Carvalho, A.R. Caldas, M.A. Ferreira, A.M. Silva, S. Teixeira, C. Amaral, C. Freitas, R. Carvalho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de Santo António. Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: A infecção do Pé Diabético é uma causa importante de morbi-mortalidade nos doentes com Diabetes Mellitus (DM). Há poucos dados na literatura acerca dos factores de risco associados ao seu prognóstico.

Objetivo: Avaliação de factores de risco para o compósito "amputação major e morte" aos 30 dias e 6 meses em doentes com infecção de Pé Diabético moderada/grave.

Métodos: Estudo retrospectivo dos dados clínicos de doentes que obtiveram alta clínica por infecção de Pé Diabético em 2011, no serviço de Endocrinologia-CHP. Determinação das taxas de amputação major e morte aos 30 dias e 6 meses e da taxa de reinternamento aos 30 dias. Avaliação dos factores de risco demográficos e clínicos para o compósito "amputação major e morte" aos 30 dias e 6 meses.

Resultados: Verificaram-se 75 altas por Pé Diabético infectado. A taxa de amputação major foi de 6,7% ($n = 5$) e 14,7% ($n = 11$) aos 30 dias e 6 meses, respectivamente. Nestes dois períodos, a taxa de mortalidade foi de 1,3% ($n = 1$) e 5,3% ($n = 4$) e a taxa de reinternamento foi de 9,3% ($n = 7$) e 34,7% ($n = 26$). Nenhum dos factores de risco avaliados interferiu de forma estatisticamente significativa com os eventos aos 30 dias. Para o compósito de eventos aos 6 meses, apenas se constatou uma relação estatisticamente significativa com o tipo de pé diabético, apresentando o pé neuroisquémico/isquémico um risco 5 vezes superior de amputação major ou morte ($p = 0,049$). Nenhuma das restantes variáveis estudadas (idade, sexo, anos de diagnóstico de DM, Hb A1c, cobertura da antibioterapia inicial, agente

isolado, necessidade de revascularização e limpeza cirúrgica) apresentou relação estatisticamente significativa para este mesmo compósito.

Conclusão: O pé neuroisquémico/isquémico aumenta significativamente o risco de amputação nos doentes com infecção do pé diabético moderada a grave. Estes doentes devem ser cuidadosamente seguidos e orientados de modo a evitar desfechos desfavoráveis.

CO050. FUNÇÃO GONADAL NA SÍNDROMA DE TURNER

M. Alves¹, M. Bastos¹, T. Almeida Santos², S. Gouveia¹, J. Saraiva¹, C. Moreno¹, D. Guelho¹, M. Carvalheiro¹, F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo;

²Serviço de Reprodução Humana. HUC. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. EPE.

Introdução: Na maioria das mulheres com Síndrome de Turner (ST) não há desenvolvimento pubertário. A puberdade espontânea ocorre em 15-30% e a gravidez é rara. A disfunção gonadal correlaciona-se com o cariótipo. Pretendeu-se avaliar a função gonadal em mulheres com ST, correlacionando com o cariótipo.

Métodos: Estudo retrospectivo de pacientes com ST, seguidas nos Serviços de Endocrinologia ou Reprodução Humana do HUC-CHUC, EPE. Avaliou-se toda a amostra e considerou-se o subgrupo1 (com menarca espontânea) e subgrupo2 (sem puberdade espontânea). Parâmetros avaliados: idade do estudo inicial, puberdade, cariótipo, FSH, ecografia pélvica inicial e após puberdade, celioscopia e indução pubertária. Estudo estatístico: SPSS (20.0).

Resultados: Amostra: 79 pacientes, 14,7 ± 6,6 anos. Ausência de sinais pubertários em 57,1%, amenorreia primária 67,1% e secundária 6,6%. Cariótipo: monossomia X-37,2%, mosaico-37,2%, alterações estruturais de X-25,6%. Mediana da FSH 59,5 mUI/mL. Ecografia inicial: útero normal-34,2%, atrófico-65,8%; ovários normais-21,6%, atróficos-78,4%, com folículos-5,1%. Ecografia final: útero normal-67,9%, atrófico-32,1%; ovários normais-36,4%, atróficos-63,6%. A laparoscopia realizada em 16 (20,3%) pacientes confirmou os achados ecográficos. Duas mulheres com puberdade induzida engravidaram: uma espontaneamente, sem evolução; outra por doação de ovócitos, evolutiva. Subgrupo 1: 20 (25,3%) pacientes, 16,1 ± 8,9 anos. Puberdade na avaliação inicial: M1-22,2%, M2-33,3%, M3-16,7%, M4-16,7%, M5-11,1%. Cariótipo: mosaico-65%, alterações estruturais de X-20%, monossomia X-15%. Mediana da FSH 7 mUI/mL. Ecografia inicial: útero normal-72,2%, atrófico-27,8%; ovários normais-63,2%, atróficos-36,8%. Ecografia final: útero normal-100%; ovários normais-72,7%, atróficos-27,3%. Subgrupo 2: 59 (74,7%) doentes, 14,0 ± 5,5 anos. Puberdade na avaliação inicial: M1-69,2%, M2-13,5%, M3-5,8%, M4-3,8%, M5-7,7%. Cariótipo: monossomia X-43,9%, alterações estruturais de X-28,1%, mosaico-28,1%. Mediana da FSH 74 mUI/mL. Ecografia inicial: útero normal-20,4%, atrófico-79,6%; ovários normais-7,4%, atróficos-92,6%. Ecografia final: útero normal-60,0%, atrófico-40,0%; ovários normais-27,3%, atróficos-72,7%. Indução pubertária aos 16,1 ± 4,1 anos com idade óssea 12,7 ± 1,6 anos. Os subgrupos 1 e 2 diferiram significativamente no cariótipo (p = 0,010), FSH (p < 0,001), dimensões do útero e ovários (p < 0,001).

Conclusão: A maioria das doentes apresentou disfunção gonadal com necessidade de indução pubertária. Ocorreu puberdade e menarca espontâneas em 25,3% das pacientes (predomínio de mosaicos). Das pacientes com indução pubertária, 43,9% apresentavam monossomia X. A fertilidade destas doentes está comprometida, podendo nalgumas situações recorrer-se a técnicas de procriação medicamente assistida para obter uma gravidez ou preservar a fertilidade.

CO051. SUSCEPTIBILIDADE PARA O DESENVOLVIMENTO DE OSTEOPOROSE: ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO COM OS POLIMORFISMOS DA CATECOL-O-METIL TRANSFERASE

C.P. Monteiro^{1,2}, R. Cabaça³, H. Moreira⁵, M.J. Lares², M. Bicho^{3,4}, L.B. Sardinha^{2,5}, M.F. Baptista^{2,5}

¹Laboratório de Fisiologia e Bioquímica; ²Centro de Estudo da Performance Humana (CIPER); ³Laboratório de Exercício e Saúde. Faculdade de Motricidade Humana. Universidade Técnica de Lisboa. ⁴Centro de Metabolismo e Endocrinologia. Laboratório de Genética. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. ⁵Instituto Rocha Cabral. Lisboa.

Introdução: A catecol-O-metil transferase (COMT) participa no metabolismo de degradação dos catecolestrogénios (2OHE2) derivados dos estrogénios (E2) pelo que é razoável procurar associação entre os genótipos desta enzima e o desenvolvimento de osteopénia ou osteoporose. A sua variante genética H está associada a elevadas actividades da enzima enquanto a variante L está associada a actividades mais reduzidas. No entanto, em mulheres pós-menopausicas ainda não foi estudado a associação entre o genótipo da COMT, os níveis séricos de estradiol e a susceptibilidade para a osteoporose.

Objetivo: Estudar a associação entre os polimorfismos genéticos da COMT com a susceptibilidade para o desenvolvimento de osteopénia e osteoporose em mulheres pós-menopausicas.

Métodos: Participaram no estudo 137 mulheres pós-menopausicas. Foram avaliados alguns parâmetros demográficos (idade, peso, altura e índice de massa corporal), recolhida informação sobre a utilização de terapia hormonal de substituição (THS) e efectuada uma densitometria de raio X duplo para recolher informação sobre a saúde óssea das mulheres. O T score lombar (L1-L4) foi utilizado para dividir as mulheres de acordo com a sua saúde óssea (Tscore < -2,5: com osteoporose; Tscore > -2,5 e < -1: com osteoporose; Tscore > -1: com massa óssea normal). Foram ainda recolhidas amostras de sangue venoso para determinação dos genótipos da COMT por PCR-RFLP. As mulheres foram divididas em dois grupos de acordo com a utilização ou não de THS uma vez que se observou uma maior predisposição para o desenvolvimento de patologia óssea entre as mulheres que não faziam esta terapia ($\chi^2 = 11,630$; p = 0,003). Na população total e dentro de cada grupo foram estudadas as associações entre os genótipos e a susceptibilidade para o desenvolvimento de osteopénia ou osteoporose, utilizando o teste de qui-quadrado e análise de risco (OR). Para tal recorreu-se ao programa SPSS20 sendo considerada significância estatística para p < 0,05 e ao Primer for Biostatistics versão 5.0.

Resultados: Foi encontrada associação entre o polimorfismo genético da COMT e o risco de desenvolvimento de osteopénia ou osteoporose quer na população geral ($\chi^2 = 8,091$; p = 0,017) quer no grupo que não utiliza THS ($\chi^2 = 6,937$; p = 0,031), tendo-se constatado que os indivíduos portadores dos genótipos HH, associados a maior actividade enzimática, apresentam um risco 3,7 vezes maior de desenvolver osteoporose (OR = 3,69; IC95% [1,012-13,468], p = 0,068).

Conclusão: Este estudo mostra que o gene da COMT poderá ser um gene de susceptibilidade para o desenvolvimento de osteoporose especialmente em mulheres pós-menopausicas que não utilizam terapia hormonal de substituição. Nestas mulheres, uma maior actividade do enzima poderá conduzir a uma eliminação mais rápida dos catecolestrogénios e consequentemente à diminuição da actividade dos osteoblastos relativamente aos osteoclastos e a um desequilíbrio nos mecanismos de remodelação óssea.

CO052. INSULINOMAS NA PRÁTICA CLÍNICA: EXPERIÊNCIA DE UM SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA

B.D. Pereira¹, A. Alves², T.S. Nunes¹, H.V. Luiz¹, A. Velloza¹, C. Matos¹, I. Manita¹, A.C. Ferreira², L. Raimundo¹, J. Portugal¹

¹Serviço de Endocrinologia. Hospital Garcia de Orta. E.P.E. Almada-Setúbal. ²Serviço de Anatomia Patológica. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

Introdução: O Insulinoma é um tumor raro (1:250.000 doentes/ano) de células β pancreáticas que se manifesta classicamente por episódios de hipoglicemia sintomática no período pré-prandial. O objectivo consistiu na caracterização clínica dos doentes com diagnóstico de Insulinoma do Hospital Garcia de Orta (HGO).

Métodos: Análise descritiva e retrospectiva dos doentes com insulinoma diagnosticados e tratados no HGO. Foram estudadas variáveis clínicas, analíticas, imagiológicas, histológicas e terapêuticas. A análise dos dados foi realizada com recurso ao Microsoft Excel 2010® e ao SPSS 19.0®.

Resultados: Analisaram-se 9 doentes (sexo feminino: n = 8/88,9%) com idade mediana de 64 anos (mínimo-máximo: 28-79) e índice de massa corporal mediano de 29,5 Kg/m² (mínimo-máximo: 23,4-41,5). A sintomatologia ocorreu predominantemente no período pré-prandial (n = 5/55,6%). A prova de jejum prolongado (PJP) foi diagnóstica em mediana às 12 horas (mínimo-máximo: 5-18). As concentrações medianas de glicemia, insulina e peptídeo-C foram de 45 mg/dL (mínimo-máximo: 31-51), 14,6 mU/L (mínimo-máximo: 3,8-66,2) e de 3 ng/mL (mínimo-máximo: 0,85-6,3), respectivamente. Foram necessários em média 2,1 exames de imagem para localização da lesão e a Tomografia Computadorizada (TC) abdominal e a ressonância magnética (RM) abdominal obtiveram as sensibilidades mais elevadas (TC: 5/7, 71%; RM: 3/6, 50%). O tamanho tumoral médio foi de 13,57 mm (D.P. \pm 4,79). Oito doentes apresentaram estadiamento pré-operatório I. Sete doentes foram submetidos a cirurgia (77,8%). Os tumores excisados tinham diferenciação G1 e estadiamento \leq IIa. Todos os doentes foram submetidos a polifracção alimentar e o diazóxido foi utilizado em 4, na dose mediana de 100 mg (mínimo-máximo: 75-200 mg). A recorrência sintomática ocorreu num doente sob terapêutica médica.

Conclusões: A presente casuística realça algumas das características típicas do insulinoma tais como a sintomatologia predominantemente pré-prandial, a obtenção temporal precoce dos critérios diagnósticos na PJP e o desafio imagiológico na localização deste tumor de pequenas dimensões.

CO053. O IMPACTO DOS ANDROGÉNIOS NA RESISTÊNCIA ÓSSEA DE HOMENS NORMAIS.

M. Rui Mascarenhas¹⁻⁴, A.P. Barbosa²⁻⁴, A. Gonçalves⁴, V. Simões^{2,3}, D. Santos Pinto³, M. Bicho², D. Hans⁵, I. do Carmo^{1,2,4}

¹Endocrinologia e Doenças do Metabolismo. ²Centro de Metabolismo e Endocrinologia (Laboratório de Genética). Faculdade de Medicina de Lisboa. ³Unidade de Osteoporose. Clínica de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. ⁴Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de Santa Maria. CHLN. EPE. ⁵Center of Bone Diseases. Lausanne University Hospital. Lausanne.

Introdução: O efeito dos androgénios nas alterações da densidade mineral óssea (DMO) relacionadas com a idade, em homens, é controverso. A resistência do osso depende essencialmente da quantidade (DMO) e da qualidade do osso (estrutura). Embora em mulheres existam estudos sobre a microarquitatura do osso, em homens tais dados são escassos.

Objetivo: Relacionar a resistência do osso com os androgénios.

Métodos: Em 77 homens considerados normais (59,1 \pm 11,6 anos de idade, limites: 40,0 a 87 anos), o TBS ("trabecular bone score") e a DMO (g/cm²) de L₁-L₄, avaliadas por DXA (densitómetro Discovery W, Hologic Inc., USA). A qualidade óssea foi avaliada por TBS obtido a partir de cada exame de DXA de L₁-L₄ (TBS-iNsight software).

Resultados: A testosterona total e a SHBG foram doseadas, sendo também calculados o índice de androgénios livres (IAL) e o IMC (kg/m²). Testes estatísticos adequados foram utilizados. As médias (\pm DP) seguintes foram obtidas nestes homens: estatura = 1,705 (\pm 0,07)m, peso = 82,2 (\pm 13,4) kg, IMC = 28,2 (\pm 4,1) kg/m², DMO L₁-L₄ = 1,046 (\pm 0,2) g/cm², TBS L₁-L₄ = 1,334 (\pm 0,1), testosterona total = 5,4 (\pm 1,8) ng/ml, SHBG = 33,4 (\pm 16,8) nmol/l e IAL = 19,7 (\pm 6,8). Os coeficientes de correlação (CC) entre o TBS em L₁-L₄ e outros parâmetros são apresentados no quadro.

TBS em L ₁ -L ₄ vs	CC	P
Estatura m	0,2469	0,0352
Peso kg	-0,3478	0,0026
IMC kg/cm ²	-0,5222	0,0000
DMO L ₁ -L ₄ g/cm ²	0,1992	NS
Testosterona total ng/ml	0,2703	0,0207
IAL	0,2398	0,0410

Conclusão: A correlação fraca entre a DMO e o TBS de L₁-L₄, confirma que o TBS mede propriedades ósseas diferentes da DMO. Estes resultados sugerem que a qualidade do osso é influenciada pela altura, pelo peso e pelo IMC. Além disso, os níveis circulantes de testosterona total também podem desempenhar uma função na qualidade óssea (TBS), visto que os homens normais com níveis plasmáticos baixos da testosterona total tendem a ter uma DMO e qualidade ósseas diminuídas, ou seja, uma resistência óssea mais frágil.

CO054. AVALIAÇÃO DA PERFORMANCE DE UM MÉTODO AUTOMÁTICO DE ELETROQUIMIOLUMINESCÊNCIA NA DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS DE ANTICORPOS ANTI-RECEPTOR DA TSH

M. Almeida Ferreira, S. Titonel, J. Vilaverde, J.C. Oliveira

Departamento de Medicina. Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Departamento de Patologia Laboratorial. Serviço de Química Clínica. Hospital de Santo António. Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: A Doença de Graves (DG), patologia auto-imune da tiróide que causa hipertiroidismo, diagnostica-se aliando-se a clínica ao doseamento dos anticorpos anti-receptor da TSH (TRAbs). Tradicionalmente eram doseados por técnicas de cultura celular, evoluindo-se para técnicas semi-automatizadas de radioimunoensaio (RIA). Recentemente surgiu uma alternativa por eletroquimioluminescência (ECLIA, método totalmente automatizado e rápido).

Métodos: Determinação dos níveis de TRAbs numa população de doentes com DG não tratada/em tratamento e numa população controlo (com outras doenças da tiróide ou outras), seleccionados no internamento do Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar do Porto, nas consultas externas deste e de outros serviços e de hospitais externos, por RIA (RiaRSR TRAb CT, RSR Diagnostics) e ECLIA (Elecsys Anti-TSHR, Roche Diagnostics). Cálculo da sensibilidade e especificidade do método automático utilizando os cut-offs do fabricante. Dados registados e analisados em SPSS 20.0 (estatística descritiva, coeficiente de correlação de Spearman; nível de significância $\alpha = 0,05$).

Resultados: Os indivíduos com DG eram sobretudo mulheres (40 mulheres; 12 homens), com 42,3 \pm 2,2 anos de idade, tal como no grupo controlo: 38 mulheres e 15 homens, com 53,13 \pm 3,0 anos.

Os resultados obtidos permitiram calcular uma especificidade de 95% e uma sensibilidade de 93% para ECLIA no diagnóstico da DG. Verificou-se uma forte correlação positiva entre os níveis de TRAbs obtidos por RIA e por ECLIA: $r = 0,858$, $n = 105$, $p < 0,001$. Todos os resultados de RIA que eram indeterminados (TRAbs: [1-1,5] UI/L; $n = 4$), no ECLIA foram positivos.

Conclusão: Existe uma boa correlação entre os resultados obtidos através dos dois métodos. Para o cut-off utilizado pelo fabricante do método ECLIA (1,75 UI/L), a especificidade descrita foi de 99% e a sensibilidade de 96%, ligeiramente superiores aos obtidos nesta amostra. Assim, pode-se propor o método ECLIA para o doseamento dos TRAbs com ganho em tempos de resposta, mantendo excelentes valores de especificidade e sensibilidade.

CO055. IS PORTUGUESE SALT A SOURCE OF IODINE FOR HUMANS?

A.A. Bordalo¹, H. Ribeiro¹, A.C. Carvalho²

¹Laboratório de Hidrobiologia e Ecologia. ICBAS-UP. ²Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Sto António. CHP.

Iodine deficiency disorders (IDD) are the most preventable cause of mental and physical retardation. Water and food are the major routes for human intake, being universal salt iodization (USI) the most comprehensive approach to tackle IDD. In Portugal USI is not mandatory and the legislation is outdated. Available cooking salt originates mainly from the evaporation of seawater locally produced or imported. A total of 31 samples of commercial salt were purchased between June and August 2012 (68% Portuguese, 29% Spanish and 3% European), being the majority coarse salt (94%). Seven brands were labeled "iodized", but only 4 stated the iodine concentration (23-60 ppm). The median concentration was 4.4 ppm, and iodide was the major form (61.9%). Only 3 out of the 7 "iodized" salt samples had adequate iodine concentration (> 15 ppm), but always well below the stated amount. The obtained results showed that salt on sale in Portugal is not an appreciable source of iodine and most of the labeled "iodized" salt has no adequate iodine contents. There is an urgent need to change the national approach toward the implementation of USI throughout the country.

CO056. PUNÇÃO NODULAR CERVICAL PARA DOSEAMENTO BIOQUÍMICO

J. Capela Costa, L. Matos Lima, J. Costa Maia

Unidade de Cirurgia Endócrina e Cervical. Serviço de Cirurgia Geral. Hospital de São João.

Introdução: A biópsia com agulha para citologia é um exame muito importante para o diagnóstico dos nódulos cervicais, embora não sejam raras as falhas, sobretudo em lesões císticas. O aproveitamento do material restante na agulha, para doseamento bioquímico, nomeadamente de tireoglobulina, aumenta a sensibilidade do exame.

Objetivo: Apresentar os resultados da punção de nódulos cervicais guiados por ecografia para doseamento de tireoglobulina, PTH e calcitonina numa unidade vocacionada para a patologia endócrina

Métodos: Estudo prospetivo dos exames efectuados entre Fevereiro de 2010 e Novembro de 2012.

Resultados: Em 114 doentes realizaram-se 139 punções: 97 gânglios e 42 nódulos tireoideus ou da loca tireoideia. Foram operados 30 dos doentes submetidos a punção ganglionar e 11 submetidos a punção tireoideia. Em 9 casos, o valor elevado da tireoglobulina no aspirado, foi a chave para o diagnóstico de metastização ganglionar e subsequente esvaziamento cervical: 6 casos em que a citologia mostrou apenas cisto e 3 em que não

evidenciou malignidade. Noutro caso foi a citologia a diagnosticar a metástase apesar da tireoglobulina ser falsamente negativa. Em 5 doentes o doseamento de tireoglobulina em adenomegalias foi verdadeiramente positivo apesar da presença de anticorpos anti-tireoglobulina séricos elevados. Numa doente com carcinoma medular, o doseamento elevado de calcitonina tireoideu e ganglionar diagnosticou a neoplasia e a metástase, uma vez que as citologias não foram conclusivas. Num doente com o diagnóstico de tumor folicular, o doseamento elevado de PTH num nódulo justatireoideu foi decisivo para alterar o diagnóstico e efectuar a cirurgia adequada.

Conclusão: A junção do doseamento bioquímico ao exame citológico é muito importante para o diagnóstico e planeamento terapêutico de nódulos cervicais.

CO057. DOSEAMENTO DA CALCITONINA E FALSOS POSITIVOS: MITO OU REALIDADE?

L. Raposo

Hospital de Egas Moniz. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental.

Introdução: O doseamento da calcitonina na investigação inicial da patologia nodular é polémica. A calcitonina é um marcador muito sensível do carcinoma medular da tiroide (CMT). Este tumor poderá contribuir para cerca de 5% dos cancros da tiroide e estar presente em cerca de 0,5% dos nódulos da tiroide. A citologia aspirativa apresenta algumas limitações no diagnóstico do CMT associando-se frequentemente a falsos negativos. O doseamento da calcitonina apresenta uma boa relação custo-eficácia permitindo um diagnóstico mais precoce e pré-operatório do CMT com consequências no prognóstico. Um dos principais argumentos contra a sua utilização prende-se com o receio dos falsos positivos; com o recurso a técnicas de doseamento de 2ª (IRMA) e 3ª geração (ICMA) este problema poderá não ser tão significativo.

Métodos: Foi doseada a calcitonina por método IRMA ou ICMA em 444 participantes (416 do sexo feminino e 28 do sexo masculino) com idade média de 56,3 anos (σ 13,8) investigados por patologia nodular da tiroide entre 1/2009 e 8/2012. Foram excluídos doentes com disfunção tiroideia clínica, TSH frenado, TSH ≥ 10 ou AP de tireoidectomia.

Resultados: Documentaram-se valores de calcitonina (pg/ml) < 2 , ≥ 2 e < 5 e ≥ 5 e < 9 em respetivamente 353, 77 e 14 participantes. Cerca de 86,8% apresentaram calcitonina < 5 pg/ml e nenhum participante apresentou valores ≥ 20 pg/ml (baixo risco). A TSH média da amostra foi de 2,02 (σ 1,50) e os anticorpos anti-tireoglobulina e anti-peroxidase tiroideia foram positivos em 79 e 83 doentes respetivamente.

Conclusão: Na amostra estudada não se observaram valores elevados de calcitonina. Estes resultados são mais um argumento a favor da utilização do doseamento da calcitonina na investigação inicial da patologia nodular da tiroide.

CO058. MINIMALLY INVASIVE VIDEO-ASSISTED THYROIDECTOMY (MIVAT) – REVISÃO DA CASUÍSTICA DE UMA UNIDADE DE CIRURGIA ENDÓCRINA E CERVICAL (UCEC)

F. Casanova-Gonçalves, N. Muralha, J. Capela, L. Matos-Lima, J. Costa-Maia

Hospital de São João. Unidade de Cirurgia Endócrina e Cervical. Coordenador: Luís Matos Lima. Serviço de Cirurgia Geral. Diretor: Dr. José Costa Maia.

Introdução: A UCEC do Centro Hospitalar de São João realiza cerca de 500 cirurgias à tireoide por ano. Desde 2006 que tem

utilizado em doentes selecionados uma técnica mini-invasiva: a MIVAT. Pretende-se realizar uma menor incisão, menos visível e mais estética, bem como minorar a dissecação cirúrgica, sem desrespeitar os passos sequenciais da técnica tradicional.

Objetivo: Revisão da casuística de uma UCEC.

Métodos: Revisão dos processos clínicos dos doentes submetidos a MIVAT. Foram incluídos doentes com: volume tireoideu < 20 mL, nódulos com < 3 cm, ausência de tireoidite, cirurgia ou irradiação cervical prévia.

Resultados: Dos 73 doentes operados (65M/8H), as indicações foram: 59% tumor folicular, 7% bócio, 25% carcinoma papilar e 9% nódulo estrutura folicular variável. As idades variavam entre 83 e 20 anos com idade média de 46 anos. Foram analisados o tempo de internamento, o volume do nódulo, o tempo cirúrgico e as complicações pós-operatórias. Em 89% dos casos realizaram-se lobectomias com istmectomia e em 11% tireoidectomias totais, com incisão média de 2,4 cm. Foi alargada a incisão em 6 casos. Como complicações registou-se 1 caso de hipoparatiroidismo transitório, 9 de disfonía transitória, 1 de laceração da traqueia e 2 de infecção da ferida cirúrgica, sem mortalidade.

Conclusão: A MIVAT, depois da necessária curva de aprendizagem, é uma opção válida, segura e eficaz em doentes selecionados, operados em centros com experiência em cirurgia endócrina.

CO059. UMA NOVA VIA DE REGULAÇÃO DO TRANSPORTADOR RENAL NKCC2 ENVOLVIDO NA HIPERTENSÃO ARTERIAL

C. Loureiro, P. Jordan

Departamento de Genética Humana. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Lisboa.

A hipertensão arterial afeta um terço da população adulta é um fator de risco para a doença cardiovascular ou o acidente vascular cerebral. O pseudohipoaldosteronismo tipo II, ou síndrome de Gordon, é uma forma rara de hipertensão familiar causada por mutações nos genes WNK1 e WNK4. Este síndrome envolve a desregulação da homeostase renal dependente da aldosterona, principalmente nos túbulos distais do nefrónio onde as proteínas cinases WNK1 e WNK4 modulam a atividade de diversos canais de transporte iónico, incluindo os alvos de fármacos diuréticos NCC e NKCC2. É conhecido que a WNK1 e WNK4 ativam as cinases OSR1 e SPAK, que por sua vez fosforilam diretamente as proteínas da família SLC12 (NCC, NKCC1 e NKCC2), ativando o transporte iónico. Aqui apresentamos evidência para uma segunda via de regulação do NKCC2 pela cinase WNK4. O mecanismo envolve um antagonismo entre WNK4 e a tirosina cinase Syk (spleen tyrosine kinase), que fosforila diretamente as proteínas NKCC2 e KCC3. NKCC2 transporta sódio, potássio e cloreto para resorção enquanto KCC3 compensa com o efluxo de potássio e cloreto. Ambos são importantes para a homeostase eletrolítica nos rins e na manutenção da tensão arterial. Foram produzidos os fragmentos recombinantes das regiões N-terminais de NKCC2 e KCC3 que contêm os motivos de reconhecimento da Syk. Após a sua purificação, estas proteínas recombinantes foram utilizados como substratos em ensaios de proteína cinase *in vitro* e complementados com Syk imunoprecipitada a partir de células HEK 293T transfectadas. Estes ensaios demonstraram a fosforilação de NKCC2 e KCC3 pela Syk. Estão em curso os ensaios em células renais para verificar o efeito da Syk e WNK4 sobre a quantidade de NKCC2 e KCC3 presentes na membrana plasmática. O trabalho contribui para a compreensão da regulação dos referidos canais renais e visa identificar novos alvos terapêuticos no tratamento da hipertensão arterial.

CO060. PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO FAMILIAR TIPO IB (PHP-IB): AVALIAÇÃO CLÍNICA E ACONSELHAMENTO GENÉTICO DE UMA FAMÍLIA PORTUGUESA

M.L. Godinho de Matos¹, R. Tomaz², R. Domingues¹, B. Cavaco²

¹Serviço de Endocrinologia. Hospital Curry Cabral. ²Centro Investigação de Biologia Molecular. Instituto Português Oncologia. Lisboa.

Introdução: PHP-1b familiar é uma doença autossómica dominante, com hipocalcemia e hiperfosfatemia por resistência renal à paratormona. Verifica-se silenciamento da subunidade-alfa da proteínaG, por mutação no locus GNAS (cromossoma 20q13.3). Por via materna, deleções 3-kb STX 16 estão associadas a defeito de metilação (DMR1A). A gravidade da resistência à PTH varia significativamente na mesma família.

Objetivo: Recentemente, identificamos 8 membros de uma família portuguesa com PHP-1b, com deleção 3-kb STX16 associada a defeito de metilação GNAS. Alargamos o rastreio genético aos restantes membros com objetivo de melhorar a avaliação clínica e o aconselhamento genético nesta família.

Métodos: Estudamos 22 membros da família: manifestações clínicas e doseamentos hormonais (cálcio, fósforo, paratormona, função tiroideia); DNA genómico rastreado para a deleção 3-kb STX16, amplificado por PCR.

Resultados: Estudo clínico e genético identificou 5 portadores sintomáticos (3 mulheres e 2 homens, um hipotiroidismo), 4 portadores assintomáticos (4 homens) e 13 não portadores (6 mulheres e 7 homens). Cinco sintomáticos apresentavam hipocalcemia aguda (crise tetânica) e crónica (calcificações ectópicas); hipocalcemia, hiperfosfatemia e paratormona plasmática elevada. Doentes tratados com cálcio e vitamina D oral. Dois portadores assintomáticos tinham PTH elevada, cálcio e fosforo séricos normais.

Conclusão: Identificamos uma família portuguesa com PHP-1b portadora da deleção 3-kb do gene STX16 herdada por via materna, associada a perda de metilação no GNAS DMR1A. Por via materna, o alelo mutante é transmitido à geração seguinte que apresentará doença. Por via paterna, o defeito de metilação e a doença não ocorrem na descendência. Todos os portadores podem continuar a transmitir a deleção com probabilidade 50%. A vigilância dos portadores assintomáticos é importante para prevenir complicações da hipocalcemia. Portadores assintomáticos com PTH elevada, podem necessitar de tratamento para prevenir doença óssea. O rastreio genético deve ser alargado a gerações futuras para melhorar o seguimento clínico e o aconselhamento genético nesta família.

CO061. MODULATION OF ADIPOCYTE FAT MASS BY MELANOCORTIN-5-RECEPTOR

A.R. Rodrigues, H. Almeida, A.M. Gouveia

Departamento de Biologia Experimental. Faculdade de Medicina do Porto. Instituto de Biologia Celular e Molecular (IBMC). Porto.

Introduction: Melanocortins are well known mediators of food intake and energy expenditure regulation. The direct role of melanocortins on adipose tissue has been increasingly reported although their lipolytic effects are still poorly understood. We have recently found that α -MSH increases lipolysis rate in 3T3-L1 adipocytes by activation of melanocortin 5 receptor (MC5R). In the current work, we intend to further unravel the molecular mechanisms that are behind melanocortin regulation of adipocyte lipid metabolism.

Methods: α -MSH ability to promote lipolysis on 3T3-L1 adipocytes was evaluated by glycerol and nonesterified fatty-acids (NEFA)

quantification. Moreover, the activation of hormone-sensitive lipase (HSL) and perilipins was determined by immunofluorescence and western-blotting (WB). Adipose triglyceride lipase (ATGL) implication on melanocortin-mediated lipolysis was observed by small interference RNA. Fatty acid biosynthesis was addressed by WB analysis of the phosphorylated state of acetyl-CoA carboxylase (ACC). Fatty acid re-esterification was measured by quantifying the activity of phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK). The role of MC5R on all these processes was evaluated by siRNA.

Results: α -MSH/MC5R role on lipid mobilization is mediated by HSL, ATGL and perilipins. Immunofluorescence microscopy of α -MSH-treated cells revealed that phosphorylated HSL clearly surrounds lipid droplets, in opposition to perilipins that leave the immediate periphery of lipids. These observations are lost in adipocytes with suppressed expression of MC5R. Moreover, α -MSH/MC5R decreases “*de novo*” synthesis of fatty acids through inactivation of ACC. Furthermore, fatty acid re-esterification is also impaired after α -MSH stimulation since a reduction on PEPCK activity was observed.

Conclusion: Altogether these results indicate that, in adipocytes, α -MSH-activated MC5R regulates three tightly coupled pathways: lipolysis, lipid synthesis and re-esterification. The global effect is a decrease on adipocyte fat mass, important in strategies contributing to ameliorate obesity.

This work was funded by SPEDM/ABBOTT and TANITA. Adriana R. Rodrigues was supported by FCT (SFRH/BD/41024/2007).

CO062. PYRIDOXAMINE REDUCES THE MICROVASCULAR EFFECTS OF METHYLGLYOXAL-INDUCED GLYCATION IN ADIPOSE TISSUE

T. Rodrigues¹, P. Matafome^{1,2}, D. Santos-Silva¹, C. Sena¹, R. Seiça¹

¹Laboratory of Physiology. Institute of Biomedical Research on Light and Image (IBILI). Faculty of Medicine. University of Coimbra. ²Center of Ophthalmology. IBILI. Faculty of Medicine. University of Coimbra.

Introduction: Adipose tissue dysfunction results from many factors, including glycation-induced microvascular damages. Pyridoxamine is a scavenger of free radical and carbonyl species, able to protect the biological systems under glycating conditions. In this work we tested the usefulness of pyridoxamine treatment in inhibiting methylglyoxal-induced glycation in adipose tissue.

Methods: Wistar rats were treated daily with methylglyoxal (MG) during 8 weeks (75 mg/Kg/day, diluted in the water). After this time, half of the animals did not have any treatment (WM), while the other half (WMPyr) was treated during 4 weeks with pyridoxamine (1 g/day, diluted in water). Another group of Wistar rats with no treatment was used as control (W).

Results: WM group showed a decrease of HDL cholesterol and an increase of circulating free fatty acids, what was reverted by pyridoxamine (WMPyr group). MG also caused an increase of tissue levels of CEL (glycation marker) and TGF-beta precursor (pro fibrotic factor), as well as increased staining of PAS and Masson Trichrome-positive components. Pyridoxamine resulted in CEL and TGF-beta levels similar to W group and inhibited the accumulation of PAS and Masson Trichrome-positive components. MG caused a decrease of Bcl-2/Bax ratio (marker of apoptosis) and vWF staining (microvascular marker), what was partially reverted by the treatment with pyridoxamine.

Conclusion: Pyridoxamine prevents methylglyoxal-induced accumulation of glycated and fibrotic materials, what may result in better microvascular function in adipose tissue.

CO063. VASOPROTECTIVE EFFECTS OF ADIPONECTIN IN HIGH-FAT FED WISTAR RATS

A.M. Pereira¹, A. Almeida², R. Seiça¹, T. Louro¹, C.M. Sena¹

¹Laboratório de Fisiologia. Faculdade de Medicina. IBILI. Universidade de Coimbra. ²Hitag Biotechnology. Cantanhede.

Adiponectin (ApN) is the most abundant peptide secreted by adipocytes and has important effects on the cardiovascular and endocrine systems. It is involved in a wide variety of physiological processes including energy metabolism, inflammation, and vascular physiology. Despite being made by adipocytes, circulating adiponectin levels are paradoxically decreased in obesity and metabolic syndrome. Thus, we investigated the effects of chronic administration of ApN on vascular reactivity (contraction and relaxation) of rat aorta and mesenteric arteries in 12-month-old male Wistar rats fed with high fat diet. The effects of ApN were investigated on NO-dependent and independent vasorelaxation in isolated rat aortic and mesenteric arteries from 12-month-old male Wistar rats fed with high fat diet during 4 months (WHF) and compared them with WHF and with Wistar control rats fed with standard diet (W). Adiponectin (2.7 mg) was administered by continuous infusion with a minipump implanted subcutaneously on the back for 28 days before sacrifice. High fat diet induced significantly increased body weight and an increment in systemic levels of leptin and leptin/adiponectin ratio. It also significantly reduced the efficacy of NO-dependent vasorelaxation both in aorta and mesenteric arteries. Chronic ApN treatment significantly reduced body weight, leptin levels and the leptin/adiponectin ratio, normalizing endothelial function in both arteries. These results indicate that high-fat diet induced endothelial dysfunction in normal Wistar rats and that ApN was able to normalize endothelial function by a mechanism that likely includes an increment in NO bioavailability. Detailed characterization of the ApN signaling pathway in the vasculature and perivascular fat (as well as other metabolic tissues) is likely to provide novel tools in the management of atherosclerosis and metabolic disease.

CO064. POTENCIAL TERAPÊUTICO DA BERBERINA NA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL ASSOCIADA À DIABETES TIPO 2

A.M. Pereira, T. Louro, A. Faustino, R. Seiça, C.M. Sena

Laboratório de Fisiologia. Faculdade de Medicina. IBILI. Universidade de Coimbra.

A disfunção endotelial está intimamente relacionada com a aterosclerose, as doenças cardiovasculares e com a diabetes tipo 2. A berberina é um alcalóide natural existente em rizomas e raízes de várias plantas. Foi inicialmente utilizado como um agente destoxicante e anti-inflamatório na medicina chinesa. Tem sido frequentemente associada a efeitos benéficos no combate à diabetes tipo 2. Contudo, ainda não estão completamente esclarecidos os seus efeitos. Este trabalho teve como objetivo estudar o potencial terapêutico da berberina na disfunção endotelial associada à diabetes tipo 2. Foram estudados 4 grupos de animais com 12 meses de idade: ratos controlos Wistar (W); ratos W tratados com berberina nos últimos 3 meses antes do sacrifício (W+B); ratos com diabetes tipo 2 (GK); ratos GK tratados com berberina nos últimos 3 meses antes do sacrifício (GK+B). A berberina foi administrada via oral numa concentração de 100 mg/Kg. Após o sacrifício foram avaliados diferentes parâmetros metabólicos e inflamatórios e foi ainda efetuada a caracterização funcional da artéria aorta dos diferentes grupos de animais em estudo. Verificámos que os animais tratados com berberina melhoraram o seu perfil metabólico nomeadamente

a glicemia do jejum, a glicemia às 2 horas e a HbA1c. A berberina também diminuiu significativamente a razão Leptina/Adiponectina nos grupos tratados. Relativamente à função endotelial, houve uma melhoria acentuada do relaxamento dependente do endotélio nos animais tratados com berberina. Concluimos que a berberina apresenta um elevado potencial terapêutico no tratamento das complicações associadas à diabetes tipo 2.

CO065. ADIPONECTINA: UMA ALIADA CONTRA A SÍNDROME METABÓLICA

J. Crisóstomo¹, A. Almeida², A.M. Pereira¹, T. Louro¹, C.M. Sena¹, R. Seica¹

¹Laboratório de Fisiologia. *IBILI. Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra.* ²Hitag Biotechnology. *Cantanhede.*

Factores de risco como a obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial e desregulação da glicose, fazem da síndrome metabólica um gatilho para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2. Neste contexto, o tecido adiposo tem um papel central, libertando factores com efeitos endócrinos e na inflamação. Entre estes factores destaca-se a adiponectina, associada a efeitos metabólicos positivos, tais como o aumento da sensibilidade à insulina, efeitos anti-inflamatórios, anti-apoptóticos e anti-aterogénicos. Assim, foi nosso objectivo estudar o efeito da administração crónica de adiponectina num modelo animal submetido a dieta gorda. Foram comparados 3 grupos de animais com 12 meses de idade: ratos Wistar controlo (W); ratos Wistar alimentados com uma dieta rica em gordura dos 8 aos 12 meses de idade (WHFD) e ratos WHFD com administração de adiponectina durante os últimos 28 dias da experiência (WHFDA). A adiponectina foi administrada através da implantação subcutânea de uma bomba infusora com uma libertação contínua e controlada (2,7 mg) da adipocitocina. A dieta gorda induziu um aumento do peso corporal ($p < 0,01$) que foi revertido pela adiponectina ($p < 0,01$). Foi observada uma diminuição dos níveis da glicemia em jejum nos ratos WHFDA, quando comparados com os restantes grupos ($p < 0,05$). No perfil lipídico, foram observados níveis superiores de ácidos gordos livres ($p < 0,05$), triglicérides, colesterol total e não-HDL no grupo WHFD. A administração de adiponectina diminuiu estes parâmetros, com significado estatístico para o colesterol total e não-HDL ($p < 0,01$). Os níveis de leptina aumentaram nos animais sujeitos a dieta gorda e diminuíram significativamente no grupo WHFDA ($p < 0,01$). A razão leptina/adiponectin, índice de inflamação e aterogénese, diminuiu nos animais tratados com adiponectina ($p < 0,05$). Estes resultados demonstram que, em animais com obesidade induzida pela dieta, a administração crónica de adiponectina reduz o peso corporal, melhora o perfil metabólico, o estado pró-inflamatório e pró-aterogénico, comprovando ser uma aliada contra a síndrome metabólica.

CO066. DHEA/CORTISOL RATIO IN RELATION TO ANXIETY

S. do Vale^{1,2,3,4}, L. Selinger^{1,2}, A. Gomes³, M. Bicho⁴, I. do Carmo³, J. Martin Martins³, C. Escera^{1,2}

¹Institute for Brain, Cognition and Behavior (IR3C); ²Cognitive Neuroscience Research Group. *Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology. University of Barcelona.* ³Endocrinology Department; ⁴Metabolism and Endocrinology Center. *Genetics Lab. Lisbon Medical School. University of Lisbon.*

Introduction: Metabolic and cognitive effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) have been described, in most cases opposite

to cortisol. Namely, better cognitive performance under stress situations and lower depression scores were associated to higher DHEA levels. We explored DHEA/cortisol relation to psychological anxiety levels.

Methods: 70 healthy female subjects 18 to 30 years old filled the State-Trait Anxiety Inventory (State: STAI-E; Trait: STAI-R) and saliva samples were collected to measure DHEA, DHEA-sulfate (DHEAS) and cortisol. The relation between STAI scores and the endocrine profile was explored using linear regression analysis.

Results: All subjects had normal STAI-E and STAI-R scores. DHEA/cortisol ratio was directly related to the STAI-E ($r = +0.459$, $p < 0.001$) but not to the STAI-R score and DHEAS/cortisol ratio was related to the STAI-R ($r = +0.269$, $p = 0.041$) but not the STAI-E score.

Conclusion: Within normal anxiety scores, higher DHEA/cortisol and DHEAS/cortisol ratios were related to higher anxiety scores. DHEA/cortisol ratio was related to that moment state anxiety while DHEAS/cortisol was related to the more stable trait anxiety, eventually in relation to the shorter half-life of DHEA and longer half-life of DHEAS, respectively.

CO067. IDENTIFICAÇÃO DE UMA NOVA MUTAÇÃO DO GENE GCK NUMA FAMÍLIA COM MODY2

M.I. Alvelos, M.C. Lemos

Centro de Investigação em Ciências da Saúde (CICS). Universidade da Beira Interior. Covilhã.

Introdução: A diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) compreende um grupo heterogéneo de diabetes monogénica com transmissão autossómica dominante. Alterações germinativas em genes responsáveis pela regulação do funcionamento e desenvolvimento das células beta pancreáticas estão na origem de vários tipos de MODY. A presença de uma alteração genética no gene da glucocinase (GCK) é responsável pelo desenvolvimento do subtipo MODY2. Este trabalho teve como objectivo a pesquisa de alterações moleculares numa família com suspeita de MODY2.

Métodos: O propositus foi um indivíduo do sexo feminino, de 48 anos de idade, com antecedentes conhecidos de pré-diabetes desde os 15 anos de idade. Apresentava glicémia em jejum = 118 mg/dL; 2h após PTGO = 190 mg/dL; HbA1c = 6,5%; peptídeo C = 1,0 ng/mL (VR 0,9-4,0). Não apresentava complicações crónicas de diabetes e era normoponderal. Não fazia qualquer terapêutica hipoglicemiante. Na história familiar, apenas o pai apresentava diabetes mellitus, diagnosticado aos 65 anos de idade e medicado com antidiabéticos orais. A análise molecular do gene GCK realizou-se por PCR e sequenciação, a partir do ADN extraído de uma amostra de sangue periférico, e confirmada por restrição enzimática.

Resultados: O estudo molecular do gene GCK evidenciou a presença de uma alteração germinativa do tipo missense, p.Ala188Gly (c.G563C), que permitiu confirmar o diagnóstico de MODY2. Esta alteração foi excluída numa amostra de 100 indivíduos saudáveis. Esta mutação, também identificada no pai do propositus, não se encontra descrita na literatura até à data.

Conclusão: O estudo genético desta família permitiu confirmar a suspeita do diagnóstico de MODY2, que se caracteriza por hiperglicémias ligeiras e estáveis ao longo dos anos, sem necessidade de terapêutica hipoglicemiante e ausência de complicações crónicas. A mutação identificada no gene GCK nunca foi anteriormente descrita e vem alargar o espectro de mutações conhecidas na diabetes tipo MODY.

CO068. A ADMINISTRAÇÃO DE EGCG PREVINE O STRESS OXIDATIVO E A PERDA NEURONAL NO RVM DE RATOS COM NEUROPATIA DIABÉTICA DOLOROSA

C. Morgado^{1,2}, J. Silva^{1,3}, A. Mirandan^{1,3}, P. Pereira-Terra^{1,2}, D. Raposo¹, I. Tavares^{1,2}

¹Departamento de Biologia Experimental, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. ²IBMC. ³ECS, Universidade do Minho, Braga.

A dor crónica afecta 25-30% dos doentes diabéticos com neuropatia e caracteriza-se por dor espontânea, hiperalgesia mecânica e alodínia táctil. Associa-se a alterações do sistema central de controlo da dor, nomeadamente à redução do número de neurónios serotoninérgicos na medula rostroventromedial (RVM). O stress oxidativo parece contribuir para tal redução, tendo em conta que o RVM de ratos diabéticos apresenta elevados níveis de stress oxidativo, nomeadamente nos neurónios serotoninérgicos. Este estudo pretendeu avaliar os efeitos do tratamento antioxidante com a catequina EGCG, presente abundantemente no chá verde, no stress oxidativo, densidade neuronal e número de neurónios serotoninérgicos do RVM e sintomatologia dolorosa em ratos diabéticos. A diabetes foi induzida por injeção intraperitoneal de estreptozotocina (STZ, 60 mg/kg). A um grupo de ratos diabéticos (n = 5) foi administrado EGCG (2 g/l) na água a partir do 3º dia após indução da diabetes e durante 10 semanas. A hiperalgesia mecânica e a alodínia táctil foram avaliadas utilizando o teste de pressão da pata e o teste von Frey, respectivamente. A expressão de 8-OHdG, marcador de stress oxidativo, de NeuN, marcador neuronal e de hidroxilase do triptofano, marcador de neurónios serotoninérgicos, foi detectada no RVM por imunoreacção de cortes histológicos do tronco cerebral. Os ratos STZ apresentaram hiperglicemia durante todo o período experimental, não tendo esta sido afectada pelo tratamento com EGCG. A hiperalgesia mecânica e alodínia táctil detectada nos ratos STZ não tratados foram prevenidas pelo tratamento com EGCG. A expressão de 8-OHdG foi significativamente inferior no RVM dos ratos tratados com EGCG quando comparada com os ratos STZ não tratados. A densidade neuronal, assim como, o número de neurónios serotoninérgicos mostraram-se inferiores no RVM dos ratos STZ não tratados, tendo estas alterações sido prevenidas pelo tratamento com EGCG. O EGCG parece prevenir o stress oxidativo e a perda neuronal no RVM induzida pela diabetes, o que pode, em parte, explicar os seus efeitos analgésicos. O aumento da ingestão de antioxidantes pelos doentes diabéticos apresenta-se, assim, como uma medida promissora na prevenção dos fenómenos neurodegenerativos que afectam o RVM e da dor crónica associada à neuropatia.

Apoio IJUP/UNICER.

CO069. HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO ESPORÁDICO: ALTERAÇÕES MOLECULARES NUMA SÉRIE DE LESÕES ESPORÁDICAS DA PARATIROIDE

A. Mendes, I. Alvelos, D. Carvalho, J. Capela, P. Soares

Instituto de Patologia e Imunologia, Universidade do Porto.

Introdução: A hipercalcemia é a principal consequência associada ao desenvolvimento de Hiperparatiroidismo Primário (HPTP). A distinção entre as várias lesões da paratiroide (adenoma, hiperplasia ou carcinoma) representa um desafio, dada a ausência de marcadores histopatológicos e moleculares, sobretudo nos casos esporádicos, que representam cerca de 95%.

Métodos: Numa série de lesões (uniglandulares e multi-glandulares) de pacientes com diagnóstico clínico de HPTP esporádico efetuou-se a pesquisa de alterações nos genes previamente associados à tumorigénese da paratiroide (Men1 e CDC73/

HRPT2, e ainda no inibidor do ciclo celular (CDK1) CDKN1B). Através de imunohistoquímica avaliou-se a expressão das respetivas proteínas: Menina, Parafibromina e p27kip1.

Resultados: A análise genética permitiu identificar duas mutações pontuais no gene Men1, assim como a presença de deleções intragénicas em 6/22 (27%) dos pacientes estudados. Foi observada uma mutação somática no exão 2 do gene CDC73/HRPT2 numa lesão aparentemente benigna. Não foram encontradas mutações no gene CDKN1B. Verificou-se diminuição da expressão de Menina em 27/32 (84%) lesões estudadas. Observou-se diminuição da expressão de Parafibromina em 7/33 (21%), incluindo a lesão com uma mutação pontual no gene CDC73/HRPT2. A expressão de p27kip1 foi significativamente inferior nas lesões multiglandulares relativamente às lesões uniglandulares (p = 0,0067).

Conclusão: Este trabalho permitiu observar que as deleções intragénicas do gene Men1 são frequentes na tumorigénese paratiroideia. A elevada percentagem de lesões com diminuição de expressão de Menina, sugere que esta é fundamental na tumorigénese paratiroideia, provavelmente por mecanismos pos-transcricionais. A diminuição da expressão de Parafibromina, associada a uma mutação pontual no gene CDC73/HRPT2 numa lesão aparentemente benigna indica que a sua expressão não deve ser utilizada como critério independente no diagnóstico de carcinoma paratiroideu. Neste estudo verificou-se, pela primeira vez, uma diferença significativa na expressão do CDK1 p27kip1, entre lesões multiglandulares e uniglandulares, o que sugere a presença de mecanismos alternativos na tumorigénese paratiroideia.

CO070. DOES ADENOSINE DEAMINASE (ADA)-CD26/DPPIV INTERACTION REGULATE ADIPOGENESIS?

J. Rosmaninho-Salgado¹, M.A. Gonçalves¹, V. Cortez¹, A.P. Marques¹, J. Vindeirinho¹, C. Cavadas^{1,2}

¹Center for Neuroscience and Cell Biology; ²Faculty of Pharmacy, University of Coimbra.

CD26/DPPIV is a soluble or membrane serine protease that is increased in adipose tissue and plasma of obese subjects (Lamers et al. Diabetes. 2011;60:1917-25). CD26/DPPIV is also a receptor for several molecules, including adenosine deaminase (ADA) ADA catalyzes the irreversible deamination adenosine, which is increased in adipocytes in response to inflammation. Moreover, in other cell types when the local concentration of adenosine decreased ADA-CD26 binds to DPPIV (Dong et al. J Immunol. 1996;156:1349-55) and adenosine decrease the CD26/DPPIV binding (Tan et al. Am J Pathol. 2004;165:319-30). Moreover, we have recently showed that exogenous DPPIV induces lipid accumulation in pre-adipocytes (3T3-L1 cell line) (Rosmaninho-Salgado et al. Peptides. 2012;37: 49-54). The importance of ADA-CD26/DPPIV binding on adipose tissue namely is unknown. In the present work we investigated the role of ADA-CD26/DPPIV binding on adipogenesis using a murine pre-adipocyte cell model, 3T3-L1 cells. Insulin is widely described as a potent stimulator of lipid accumulation in this cell model. Our results show that insulin (1 µg/ml) not only increased lipid accumulation, but also induced an increase of CD26/DPPIV and ADA expression, and adenosine levels. Moreover, using immunoprecipitation assay we observed that ADA-CD26/DPPIV binding is present, and increased when cells were incubated with insulin 1 µg/ml. Moreover, we observed that the inhibitor of ADA (EHNA, 10 µM) induced adipogenesis inhibition induced by insulin, indicating that adenosine is an inhibitor of adipogenesis. Moreover, EHNA, µM, inhibited the expression of ADA induced by insulin. In summary, we demonstrated that in conditions of high lipid accumulation (such as insulin 1 µg/ml) occurred an increase of ADA-CD26/DPPIV but a decrease of adenosine secretion. Moreover,

adenosine was demonstrated to inhibit adipogenesis. In conclusion controlling DPPPIV function can be a putative new strategy to decrease adipose tissue.

This work was supported by FCT (SFRH/BPD/31547/2006, SFRH/BD/44664/2008, PTDC/SAU-FCF/102415/2008), Sociedade Portuguesa de Endocrinologia e Diabetes & Abbot and L'oreal/FCT Women for Science.

CO071. A DISFUNÇÃO TIROIDEIA NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA PERSISTE NOS DOENTES EM PROGRAMA REGULAR DE DIÁLISE MAS É REVERSÍVEL PELO TRANSPLANTE RENAL

J. Anselmo, I. Sousa, C. Moniz, J. Esteves, R. César

Serviço de Endocrinologia & Nutrição; Serviço de Nefrologia. Hospital Divino Espírito Santo.

Introdução: Os doentes com insuficiência renal crónica (IRC) apresentam sinais e sintomas sugestivos de hipotiroidismo como astenia, intolerância ao frio, palidez e anasarca. Do ponto de vista laboratorial ambas as doenças decorrem com níveis baixos de tiroxina (T4) e de triiodotironina (T3) (fracções totais e livres), o que pode dificultar o diagnóstico diferencial.

Objetivo: Caracterizar as alterações da função tiroideia na IRC bem como os mecanismos fisiopatológicos subjacentes.

Métodos: Os participantes foram distribuídos em 4 grupos emparelhados de acordo com a idade e sexo: A) doentes em hemodíalise (n = 64); B) doentes transplantados renais (n = 61); C) doentes diabéticos (n = 62); D) normais (n = 74). As comparações foram efectuadas por ANOVA e consideradas estatisticamente significativas para $p < 0,05$. Os valores apresentados são a média \pm desvio padrão dos resultados obtidos.

Resultados: As causas mais frequentes de IRC nos doentes em programa regular de diálise neste hospital, são a doença renal hipertensiva (28,4%) a nefropatia diabética (25,5%), a glomerulonefrite crónica e o rim poliquístico (11% em conjunto). Em 18,8% dos doentes não foi possível estabelecer uma causa para a IRC. Nos doentes com IRC a prevalência de bócio foi a mais elevada, mas apenas marginalmente significativa. Neste doentes, os valores médios de T3 e T4 livres situaram-se cerca de 2 desvios padrões abaixo da média dos normais. Não foram encontradas diferenças significativas nos valores de TSH. O quociente T4/T3 livres foi significativamente mais elevado nos doentes em hemodíalise. Estes doentes apresentavam níveis séricos de selénio significativamente mais baixos.

	Idade	Bócio	T3 livre	T4 livre	TSH	T4/T3	Selénio
A	57,6 \pm 15	21	1,99 \pm 0,37	0,87 \pm 0,18	1,58 \pm 1,78	0,44	61,2 \pm 9,0
B	50,5 \pm 14	12,1	3,18 \pm 0,41	1,12 \pm 0,15	1,62 \pm 1,06	0,37	83,1 \pm 5
C	58,3 \pm 16	15,9	3,16 \pm 0,41	1,14 \pm 0,16	1,63 \pm 1,06	0,36	84,4 \pm 9,3
D	53,0 \pm 8,0	14,8	3,34 \pm 0,41	1,14 \pm 0,15	1,46 \pm 0,74	0,34	88,7 \pm 8,2
	p = 0,08	p = 0,03	p < 0,0001	p < 0,001	p = 0,57	p < 0,001	p < 0,0001

Conclusão: A retenção de iodo (efeito Wolff-Chaikoff) e de metabolitos bocigénicos é a principal causa da elevada prevalência de bócio e hipotiroidismo na IRC, no entanto, a maioria dos doentes urémicos apresentavam valores de TSH inapropriadamente baixos para os níveis de T3 e T4, traduzindo um provável reajustamento do "set-point" hipotálamo-hipofisário. A carência de selénio com a consequente diminuição da eficácia das selenoproteínas, nomeadamente das deiodinases (D1 e D2), pode estar na base da disfunção tiroideia destes doentes, em particular na diminuição da conversão periférica de T4 em T3. Estas alterações não foram detetadas nos doentes transplantados, tendo-se inclusivamente verificado neste grupo uma menor prevalência de bócio.

CO072. CARCINOMA PAPILAR DA TIROIDEIA \leq 2 CM: ANÁLISE RETROSPECTIVA MULTIVARIADA DE 255 CASOS

P. Marques, D. Macedo, J. Pereira, M. Vieira, V. Leite, M.J. Bugalho

Serviço de Endocrinologia. IPOLFG. Lisboa.

Prémio de Casuística

Introdução: O carcinoma papilar (CPT) é o carcinoma mais frequente da tiróide. A utilização crescente da ecografia permite detetar carcinomas com reduzidas dimensões e muitas vezes sem expressão clínica. Este trabalho tem como objetivo caracterizar os CPT com diâmetro \leq 2 cm, diagnosticados entre 2002-2006, e acompanhados no Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil (IPOLFG).

Métodos: Revisão dos casos com histologia de CPT \leq 2 cm selecionados a partir dos registos do Serviço de Endocrinologia e Registo Oncológico Regional do Sul. Procedeu-se a análise global e análise comparativa entre microcarcinomas (MCPT) e CPT entre 1 \leq 2 cm (CPT1 \leq 2).

Resultados: Identificaram-se 255 casos. A média de idades ao diagnóstico foi 46,9 anos (9-85). 84,3% ocorreu no sexo feminino (F/M = 5,4:1). 62,3% tinham citologia pré-operatória suspeita/positiva para CPT. Foi realizada tiroidectomia total sem esvaziamentos ganglionares em 75,7% e administrado iodo radioativo em 72,2%. O diâmetro tumoral médio foi de 1,2 cm (\pm 0,5). 7,5% apresentou variante histológica agressiva (nomeadamente células altas, trabecular, sólida ou esclerosante); 38,4% eram multifocais; 30,2% tinham extensão extra-tiroideia; 14,1% exibiam angioinvasão. 28,6% tinham metástases ganglionares cervicais e metástases pulmonares em 2,4%. O tempo médio de *follow-up* foi de 73,6 meses (\pm 23). Identificaram-se 14,9% com persistência de doença (5,5% só com doença bioquímica) e 2 óbitos atribuídos a CPT (T3N1bM1; T4aNxMx). A análise comparativa entre MCPT (111 casos/43,5%) e CPT1 \leq 2 (144 casos/56,5%) revelou no segundo grupo mais casos com extensão extra-tiroideia (19,8 vs 38,2%), angioinvasão (8,1 vs 18,7%), multifocalidade (35,1 vs 41,0%), variantes histológicas agressivas (2,7 vs 11,1%) e metastização ganglionar (20,7 vs 34,7%). Observou-se maior tempo de progressão livre de doença nos MCPT (114 vs 102 meses, $p = 0,252$), bem como maior taxa de remissão completa (88,3 vs 82,6%, $p = 0,45$).

Conclusão: Apesar da maioria dos CPT \leq 2 cm apresentarem bom prognóstico, uma proporção significativa apresenta características que conferem agressividade biológica. Os MCPT associaram-se menos a critérios histológicos de risco. No entanto, não há tradução significativa no tempo livre de doença e taxa de remissão.

CO073. TUMORES DE ORIGEM FOLICULAR DA TIROIDEIA EM IDADE PEDIÁTRICA: ANÁLISE RETROSPECTIVA DE 93 CASOS

M. da Silva Vieira, P. Marques, J. Simões Pereira, D. Macedo, V. Leite, E. Limbert

Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil. Lisboa.

Introdução: O carcinoma da tiróide em idade pediátrica tem maior risco de metastização ganglionar e à distância aquando da apresentação, bem como maior risco de recorrência, comparativamente aos adultos. Avaliámos as características clínicas, patológicas e factores prognósticos dos tumores da tiróide de origem folicular (TTOF) em idade pediátrica, acompanhados no Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil e diagnosticados entre 1964-2006.

Métodos: Revisão de processos clínicos de TTOF em doentes com \leq 18 anos, selecionados a partir da base de dados do Serviço de Endocrinologia e do Registo Oncológico Regional do Sul.

Resultados: Identificaram-se 93 TTOF. A média de idades foi de 14,5 anos (\pm 2,6, mín. 5) e 75,3% eram do sexo feminino (F:M = 3:1).

Em 31,2% dos casos existia história familiar de patologia tiroideia e em 5,4% antecedentes de irradiação cervical. O diagnóstico histológico foi de carcinoma papilar em 92,4%, folicular em 5,4% e pouco diferenciado em 2,2%. O diâmetro médio foi 3,1cm (> 2 cm em 62,7%), 33,8% apresentava extensão extratiroideia e 50,6% angioinvasão. À apresentação, 28,3% era T4, 57,6% era N1 (26,4% N1a; 73,6% N1b) e 17,2% M1 (87,5% pulmonar). Após a cirurgia, 65,1% fizeram tratamento com 131I (> 1 tratamento em 50,0% dos doentes). A actividade média no 1º tratamento foi 60,3 mCi (21-155). O tempo médio de follow-up foi 17,2 anos (\pm 8,2). À data da última observação, 45,7% estava vivo sem doença, 17,4% vivo com doença (87,5% evidência bioquímica e 12,5% evidência estrutural), tendo-se verificado apenas 1 óbito por doença (1,1%). 15,2% dos casos tiveram alta da consulta e em 20,6% houve perda de follow-up.

Conclusão: Apesar de uma proporção importante de TTOF em idade pediátrica se apresentar com doença locorregional avançada e metastização sistémica, aparentam ter uma boa resposta ao tratamento e um excelente prognóstico.

CO074. PAPEL DA PET/CT COM 68GADOTANOC NO SEGUIMENTO DE DOENTES COM CARCINOMA MEDULAR DA TIRÓIDE

J. Couto¹, R.G. Martins¹, I. Lucena², J. Menezes³, A.P. Santos¹, E. Rodrigues³, H. Duarte², I. Torres¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Medicina Nuclear. Instituto Português de Oncologia FG. Porto. ³Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar de São João.

Introdução: Cerca de 50% dos doentes (dts) com carcinoma medular da tiróide (CMT) apresentam persistência ou recorrência de doença após a cirurgia. Perante um valor de calcitonina superior a 150 pg/mL, é sugerido pelas guidelines internacionais a realização de exames complementares de diagnóstico (ECD) imagiológicos adicionais, para avaliação da presença de metastização à distância. É muitas vezes difícil avaliar a presença de doença ganglionar e de lesões secundárias hepáticas (frequentemente com padrão miliar), através da imagiologia “morfológica” (IM). Um dos objetivos da imagiologia funcional é a deteção de lesões antes de se tornarem clínica e morfologicamente evidentes.

Objetivo: Avaliar o papel da 68Ga-DOTANOC-PET/CT na deteção de doença residual ou recidiva/lesões metastáticas em doentes com evidência bioquímica de recorrência ou persistência de CMT.

Métodos: Estudo retrospectivo dos dts com diagnóstico de CMT, submetidos a cirurgia, que realizaram 68GaDOTANOC-PET/CT no IPOP entre Agosto de 2010 e Março de 2012.

Resultados: Foram avaliados 23 dts, incluindo 16 mulheres (69,6%), com idades entre os 26 e 78 anos (méd. 52,8 \pm 13,1 a). A 68Ga-DOTANOC PET/CT foi realizada entre 4 meses a 21 anos após o diagnóstico inicial de CMT (med. 5 anos). Os principais motivos de pedido do exame foram: calcitonina elevada com ou sem evidência de doença nos ECD realizados e para avaliação da extensão da doença. Em 65,2% dos casos o valor de calcitonina era > 150 pg/mL. O exame evidenciou lesões num total de 12 casos (52,2%), todos estes com doseamentos de calcitonina superiores a 150 pg/dL. Em 12 dts sem lesões visíveis na IM, a 68Ga-DOTANOC-PET/CT mostrou evidência de doença em 5 casos(42%). Forneceu informação complementar à IM em 4 casos.

Conclusão: A 68Ga-DOTANOC-PET/CT forneceu informação adicional em cerca de 39% dos casos. Os resultados apoiam o importante papel que a 68Ga-DOTANOC-PET/CT pode ter no seguimento dos doentes com CMT, particularmente naqueles com valores significativamente elevados de calcitonina. Pode ainda seleccionar potenciais candidatos a terapêutica com PRRT.

CO075. HIPERTIROIDISMO CLÍNICO VS SUBCLÍNICO: QUE IMPACTO SOBRE A COMPOSIÇÃO CORPORAL (DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E TECIDOS MOLES) DE MULHERES IDOSAS

A.P. Barbosa¹⁻⁴, M. Rui Mascarenhas¹⁻⁴, A. Gonçalves⁴, A. Gouveia de Oliveira⁵, V. Simões^{2,3}, J. Monteiro⁶, D. Santos Pinto³, M. Bicho², I. do Carmo^{1,4}

¹Clínica Universitária de Endocrinologia. ²Centro de Endocrinologia e Metabolismo. Laboratório de Genética (FMUL). ³Clínica de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. ⁴Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ⁵Serviço de Ortopedia. Hospital Santa Maria, CHLN-EPE. ⁶Departamento de Bioestatística, FCMUNL.

Introdução: O hipertiroidismo subclínico pode ter efeitos deletérios no osso em virtude da inibição da remodelação óssea pela TSH, independente da acção das hormonas tiroideias.

Objetivo: Avaliar os efeitos dos hipertiroidismos clínico e subclínico na DMO e nos tecidos moles de mulheres idosas.

Métodos: Um grupo de 140 mulheres pós-menopáusicas foi dividido em grupos de hipertiroidismos clínico (HC, n = 31) e subclínico (HS, n = 39), que foram emparelhados com 2 grupos controlos. A DMO (g/cm²) em L₁-L₄, na anca, no rádio distal, no corpo inteiro e as massas gorda e magra (kg) foram avaliadas por DXA. Nenhuma doente tinha sido tratada previamente para hipertiroidismo e/ou DMO reduzida/osteoporose. Testes de análise estatística: descritivos, Anova e regressão.

Resultados: As médias dos dados antropométricos e das massas gorda e magra dos grupos de hipertiroidismo foram idênticas às dos grupos controlo respectivo. As médias da DMO foram semelhantes no grupo HS e controlo respectivo, enquanto no grupo HC foram significativamente inferiores às do controlo respectivo em todas as regiões (quadro).

Médias (\pm DP) da idade, da massa magra e da DMO nas várias regiões do esqueleto nos grupos HC e controlo respectivo

Subgrupos (variáveis)	Controlo (n = 31)	Hipertiroidismo clínico (n = 31)	p
Idade anos	73,9 (\pm 5,4)	73,9 (\pm 5,4)	NS
Massa magra total kg	37,9 (\pm 5,2)	37,6 (\pm 4,1)	NS
DMO L ₁ -L ₄ g/cm ²	0,940 (\pm 0,1)	0,770 (\pm 0,1)	0,0000
DMO anca total g/cm ²	0,700 (\pm 0,1)	0,636 (\pm 0,1)	0,0251
DMO radio distal g/cm ²	0,646 (\pm 0,07)	0,478 (\pm 0,1)	0,0000
DMO corpo inteiro g/cm ²	1,048 (\pm 0,1)	0,982 (\pm 0,1)	0,0000

Conclusão: Em mulheres idosas com HC a DMO está reduzida em todas as regiões do esqueleto, enquanto que nas com HS a composição corporal é idêntica à de mulheres idosas sem essa doença. A explicação para tal poderá associar-se à duração do HS, não induzindo alterações mesmo que subtis da DMO.

CO076. PATOLOGIA TIROIDEIA NA GRAVIDEZ – EXPERIÊNCIA DE 5 ANOS DO H. FERNANDO FONSECA

F. Caeiro¹, V. Santos¹, I. Sapinho², A. Santos¹, A. Nazaré¹

¹Serviço de Obstetrícia; ²Unidade de Endocrinologia. Hospital Fernando Fonseca.

Objetivo: A gravidez na presença de patologia tiroideia implica vigilância multi-disciplinar pelas implicações que pode acarretar para a grávida e para o feto. Neste trabalho os autores pretendem avaliar o contexto materno (idade, paridade, raça, co-morbilidades), o tipo de patologia tiroideia e as complicações maternas e fetais desta decorrentes, entre os anos 2005 e 2011 (5 anos).

Métodos: Consulta de Registos clínicos e pesquisa bibliográfica.

Resultados: Foram obtidos 78 gestações, correspondendo a 0,3% de incidência na população do HFF de patologia tiroideia na gravidez. A população grávida apresentava uma média de idades de 33 anos, maioritariamente caucasiana, sendo 50% nulíparas. A patologia tiroideia mais frequente foi o hipotiroidismo (77%), conseqüente de tireoidectomia ou tireoidite auto-imune na maioria dos casos. O início de vigilância foi tardio em 73% (após 1º trimestre), apresentando as grávidas uma variação de TSH no hipotiroidismo entre 0,5 e 55,78 e no hipertiroidismo entre 0,003 e 6,4. Houve diagnóstico de patologia tiroideia em 2 casos durante a gravidez e foi necessária terapêutica em 86% casos. Como intercorrências fetais destacam-se 3 casos de RC, 8 alterações do líquido amniótico, 6 ameaças de parto pré-termo e 3 partos pré-termo. Nenhuma malformação fetal foi diagnosticada no período pré-natal quer nas ecografias, quer no ecocardiograma fetal. Como complicações maternas destacam-se 9 casos de Diabetes gestacional, 2 casos de complicações hipertensivas e 2 casos de colestase gravídica. Em relação ao parto, a idade média foi de 38,6 semanas, com via de parto por cesariana em 54% dos casos, tendo o recém nascido um peso médio de 3115 gramas, com um índice de Apgar médio ao 5º minuto de 9,6.

Conclusão: Com este trabalho é reforçada a necessidade de uma vigilância na gravidez multi-disciplinar: obstetra, endocrinologista, internista, ecografista e cardiologista pediatra, para prevenir e diagnosticar precocemente as complicações materno-fetais decorrentes do desequilíbrio tiroideu.

CO077. VALOR PREDITIVO DA TIROGLOBULINA NO MOMENTO DA TERAPÊUTICA ABLATIVA COM 131I UTILIZANDO TSH HUMANA RECOMBINANTE

M. Melo^{1,2}, G. Costa³, C. Ribeiro¹, F. Carrilho¹, M.J. Martins⁴, A. Gaspar da Rocha², P. Soares^{2,5}, M. Carvalheiro¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Medicina Nuclear; ³Serviço de Anatomia Patológica. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. ⁴Instituto de Patologia e Imunologia Molecular; ⁵Departamento de Patologia e Oncologia. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Introdução: Os valores da tiroglobulina sob estimulação endógena determinados no momento da ablação tem um comprovado valor preditivo. O significado destes valores quando se utiliza TSH recombinante (rhTSH) permanece largamente desconhecido.

Objetivo: Avaliar o valor prognóstico dos níveis de tiroglobulina (Tg) determinados no momento da ablação, após estimulação com rhTSH.

Métodos: Incluíram-se no estudo 141 doentes consecutivos –113 (80,1%) com carcinoma papilar, 25 (17,7%) folicular e 3 (2,1%) pouco diferenciado– sem evidência inicial de metastização à distância (pT1-3, Nx-1, Mx). Todos os doentes foram submetidos a tireoidectomia total, seguida de terapêutica ablativa com 131I (100 mCi) após rhTSH. Os valores de Tg e anticorpos anti-tiroglobulina (Acs-Tg) foram determinados três dias após a segunda injeção de rhTSH (segundo dia após 131I). O tempo mínimo de seguimento foi de 12 meses (média = 24,3 ± 9,3 meses). O protocolo incluiu a realização de ecografia cervical, doseamento de TSH e T4I três meses após a ablação e de Tg e Acs-Tg sob estimulação, assim como ecografia cervical, aos 9-15 meses. Os doentes foram considerados livres de doença se não apresentassem captação fora do leito tiroideu na cintigrafia corporal após terapêutica, tivessem uma ecografia cervical normal e valores estimulados de Tg < 1 ng/mL. Utilizou-se a análise da curva ROC para avaliar o valor preditivo da Tg.

Resultados: Oito doentes foram excluídos devido à presença de Acs-Tg. No final do seguimento, 97 (72,9%) foram considerados livres de doença. No grupo com doença persistente/progressiva,

13 apresentavam metástases ganglionares comprovadas, 7 metástases à distância, 3 recorrência local, 3 captação de 131I fora do leito tiroideu e 7 elevação isolada da Tg. Os valores de Tg na altura da ablação conseguiram prever a ausência de doença (AUC = 0,78, SE = 0,049; p < 0,001). O melhor valor de ponto de corte estabelecido foi de 7,2 ng/mL (Sensibilidade = 80,0%, Especificidade = 61,7%, Valor Preditivo Positivo = 43,8%, Valor Preditivo Negativo = 89,2%).

Conclusão: O valor da tiroglobulina no momento da ablação utilizando rhTSH foi capaz de prever a ausência da doença.

CO078. CARCINOMA MEDULAR DA TIRÓIDE – DIAGNÓSTICO PRÉ-OPERATÓRIO OU ACHADO HISTOLÓGICO?

A.M. Silva, C. Freitas, F. Borges

Hospital de Santo António. Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: O carcinoma medular da tiróide (CM) é uma neoplasia com um comportamento potencialmente agressivo, em que o diagnóstico precoce pode ser determinante no prognóstico do doente.

Objetivo: Avaliação do contexto em que foram diagnosticados os casos de CM entre 1989 e 2011 e identificação de características citológicas sugestivas dessa patologia nas citologias aspirativas por agulha fina (CAAF) cervicais.

Métodos: Avaliação retrospectiva dos processos clínicos dos doentes com diagnóstico anátomo-patológico de CM, com análise dos doseamentos dos marcadores tumorais e relatórios citológicos pré-operatórios.

Resultados: Tiveram diagnóstico histológico de CM 11 doentes. No pré-operatório, 5 doentes tiveram doseamento de marcadores tumorais: 4 com doseamento simultâneo de calcitonina e CEA (3 com resultados duplamente positivos e 1 apenas com CEA positivo) e 1 doente apenas com doseamento de calcitonina, positiva. A CAAF foi compatível com CM em 2 doentes, sugestiva de CM noutros 2 e positiva para benignidade em 1; cinco doentes tiveram CAAF sugestiva de outro tumor/atípia não especificada, entre os quais carcinoma papilar e tumor de células de Hürthle; num caso não foi feita CAAF. Uma situação de marcadores tumorais positivos correspondeu a um diagnóstico citológico benigno. Das lesões suspeitas de outro tumor/atípia, apenas 1 teve doseamento de marcadores. Entre as características citológicas sugestivas de CM, foram mais frequentes a cromatina grumosa, núcleos plasmocitóides/excêntricos e citoplasma granular. Em 3 situações, o estudo imunocitoquímico foi negativo para calcitonina. Depósitos amilóides foram apenas descritos na avaliação histológica.

Conclusão: Na CAAF, destacaram-se características citológicas como cromatina grumosa, núcleos plasmocitóides/excêntricos e citoplasma granular. Ainda que, em quase todos os casos, a citologia tenha sido favorável à exérese cirúrgica da lesão, apenas 6 em 11 doentes tiveram diagnóstico pré-operatório de CM. O alargamento do doseamento dos marcadores tumorais a todas as situações suspeitas para neoplasia tiroideia/atípia pode contribuir para aumentar o diagnóstico pré-operatório de CM.

CO079. CITOLOGIA ASPIRATIVA POR AGULHA FINA: CORRELAÇÃO COM O DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO NUMA SÉRIE DE 140 NÓDULOS DA TIRÓIDE

A.M. Silva, R. Gerhard, F. Schmitt

Hospital de Santo António. Centro Hospitalar do Porto. Instituto de Patologia Molecular e Imunologia. Universidade do Porto.

Introdução: A biópsia aspirativa da tiróide foi descrita pela primeira vez em 1930 e a citologia aspirativa por agulha fina (CAAF)

é, actualmente, uma técnica segura e precisa, de elevado poder diagnóstico na quase totalidade dos nódulos da tiróide.

Objetivo: Avaliar a capacidade diagnóstica da CAAF na detecção de patologia maligna da tiróide.

Métodos: Foi feita uma análise retrospectiva dos resultados citológicos das amostras de CAAF tiroideia entre 2004 e 2011 que tivessem um relatório histológico disponível para comparação. Os resultados citológicos foram divididos em benignos, malignos (incluindo todos os casos suspeitos para malignidade) e indeterminados (neoplasias foliculares/de células de Hürthle). A determinação de casos falso-positivos e falso-negativos foi feita apenas para a patologia maligna.

Resultados: Foram analisadas 140 amostras citológicas, das quais 13 benignas, 42 malignas e 85 indeterminadas. A sensibilidade e especificidade da CAAF da tiróide foram de 91,1% e 90,0%, respectivamente. Houve 4 casos falso-negativos (30,8%) e 1 falso-positivo (2,4%) para malignidade. O valor preditivo positivo foi de 97,6% e o preditivo negativo de 69,2%. Os falso-negativos corresponderam a 2 casos de microcarcinoma papilar e 2 de carcinoma papilar previamente diagnosticados como nódulos colóides, um dos quais com hiperplasia. Dos 85 resultados indeterminados, 55 (64,7%) foram negativos e 30 (35,3%) foram positivos para carcinoma da tiróide, principalmente carcinoma papilar (76,7%).

Conclusão: Um diagnóstico citológico de malignidade teve um elevado valor preditivo positivo para verdadeiro carcinoma da tiróide. Os casos de microcarcinoma papilar tidos como lesões benignas na citologia provavelmente contribuíram para um valor preditivo negativo inferior ao esperado e o facto de todos os nódulos tiroideus terem sido incluídos no estudo, independentemente das suas dimensões e de poderem ser achados histológicos incidentais, pode ter contribuído para esses resultados.

CO080. CARCINOMA MEDULAR DA TIRÓIDE: EXPERIÊNCIA DO IPO-PORTO NOS ÚLTIMOS CINCO ANOS

R.G. Martins^{1,2}, M.J. Matos^{2,3}, J. Couto¹, A.P. Santos¹, C. Sanches⁴, I. Azevedo⁵, I. Torres¹

¹Serviço de Endocrinologia; ⁴Serviço de Cirurgia Oncológica; ⁵Serviço de Oncologia Médica. Instituto Português de Oncologia, Porto. ²Faculdade de Medicina, Universidade do Porto. ³Serviço de Endocrinologia, Hospital de S. João.

Introdução: A abordagem do carcinoma medular da tiróide (CMT) constitui um desafio: o diagnóstico ocorre frequentemente em estádios avançados, com má resposta aos tratamentos convencionais; a baixa incidência limita a obtenção de experiência extensa. Este estudo unicêntrico pretende rever a casuística do CMT nos últimos cinco anos.

Métodos: Estudo retrospectivo dos doentes com CMT (n = 52) seguidos no IPO-Porto entre 2006-2011. Foi obtida informação sobre aspectos demográficos, genéticos, estadiamento e progressão da doença. Os dados foram analisados com SPSS.

Resultados: A idade média de diagnóstico foi 52,3 ± 15,5 anos; 61,5% eram mulheres. A maioria foi diagnosticada no estágio IV (63,8%), 4,3% estágio III, 8,5% estágio II e 23,4% estágio I. A pesquisa de mutação do RET foi realizada em 75,0% dos doentes, foi positiva em 12,9% dos casos index. O grupo com mutação apresentou maior proporção de mulheres, de doença no estágio IV e menor idade de diagnóstico mas as diferenças não foram estatisticamente significativas. O tratamento inicial foi tireoidectomia total e esvaziamento ganglionar lateral em 59,6% (mais radioterapia em 5,8%); tireoidectomia total 21,2%; hemitireoidectomia 7,7%. 45,2% foram submetidos a outros tratamentos: 38,1% reoperação; 4,8% radioterapia; 4,8% quimioterapia; 2,4% 131I-MIBG; 2,4% inibidores da tirosinacínase e 2,4% análogos da somatostatina. 53,2% apresentou evidência bioquímica de doença

persistente/recorrente, mas esta foi identificada apenas em 42,6% (gânglios 14,9%; pulmão 12,8%; osso 12,8%; fígado 10,6%). A sobrevida global foi 80,8%; aos 2 anos, 91,8% e aos 5 anos, 81,7% (todos os falecidos apresentavam doença no estágio IV).

Conclusão: A maioria dos CMT foi diagnosticada em estádios avançados, associados a menor sobrevida. A proporção de casos hereditários é inferior à descrita na literatura (20-25%). O reduzido tamanho amostral limitou a análise das diferenças entre os grupos com doença hereditária e esporádica. A cirurgia constituiu a principal opção terapêutica; a experiência com novos tratamentos é ainda limitada.

CO081. CARCINOMA MEDULAR DA TIRÓIDE: EXPERIÊNCIA DIAGNÓSTICA AO LONGO DE DUAS DÉCADAS DO IPO DE LISBOA, FRANCISCO GENTIL

J. Simões Pereira, P. Marques, M. da Silva Vieira, D. Macedo, M. Moura, E. Limbert, M.J. Bugalho, V. Leite

Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Lisboa.

Introdução: O Carcinoma Medular da Tiróide (CMT), tumor raro, pode ser esporádico ou familiar. Pretende-se caracterizar e analisar o modo de diagnóstico dos CMT diagnosticados entre 1990-2010 e seguidos no Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil (IPOLFG).

Métodos: Revisão dos processos com histologia de CMT registados no Serviço de Endocrinologia e no Registo Oncológico Regional do Sul.

Resultados: Identificaram-se 140 casos. 57% ocorreram em mulheres (F:M = 1,3:1). 10,7% eram familiares (4 index). A idade média ao diagnóstico foi 57 anos para os esporádicos, 34 para os familiares (index) e 29 para os familiares detetados por rastreio. Dos não diagnosticados por rastreio familiar, a principal queixa foi tumefação cervical (95,4%) seguida de diarreia (2,7%), lombalgia (0,9%) e emagrecimento (0,9%). Realizou-se citologia pré-operatória em 120 doentes (positiva para CMT em 50,8%); doseou-se calcitonina sérica em 80 (elevada em 98,8%). 34,1% não obtiveram diagnóstico pré-operatório. 8% foram diagnosticados por rastreio genético. Realizada tireoidectomia parcial em 5,7%, total isolada em 36,4% e associada a celulectomia em 50,7%. Ao diagnóstico, 43% apresentaram metastização ganglionar e 10% sistémica (57% hepática). O follow-up médio foi de 77 meses. Actualmente, 27,1% estão vivos com doença, 27,1% em remissão e em 20% houve perda de follow-up; 2,9% morreram de causa desconhecida/não relacionada e 22,9% faleceram devido a CMT (1 doente inicialmente em estadio I e os restantes em estadio IV). A sobrevida média foi de 191 meses (214 e 129 para os estadios I e IV ao diagnóstico, respetivamente). Nos doentes sem diagnóstico pré-operatório a cirurgia foi menos extensa e a sobrevida 36 meses inferior.

Conclusão: A deteção dos CMT é realizada, numa percentagem significativa de casos, em estádios avançados, excetuando aqueles detetados por rastreio familiar (67% em estadio I). O doseamento sérico de calcitonina é mais sensível que a citologia no diagnóstico destes tumores (98,8% vs 50,8%).

CO082. TRATAMENTO COM IODO NO HIPERTIROIDISMO DO IDOSO – CASUÍSTICA

T. Azevedo¹, T. Martins¹, J. Neto², S. Oliveira², E. Rovira², F. Rodrigues¹

¹Serviço de Endocrinologia; ² Serviço de Medicina Nuclear. IPO Coimbra FG-EPE.

Introdução: O tratamento do hipertiroidismo nos idosos é crucial para diminuir a sua morbi-mortalidade. O iodo radioactivo tem sido amplamente usado nesta faixa etária pela sua eficácia, segurança e custo-efectividade.

Objetivo: Avaliar a eficácia do ^{131}I no tratamento do hiper-tiroidismo no idoso.

Métodos: Estudo retrospectivo de 86 doentes com hiper-tiroidismo, com idade ≥ 65 anos, que efectuaram terapêutica com ^{131}I . Foram avaliados os seguintes parâmetros: sexo, idade, patologia tiroideia, situação clínica e laboratorial ao fim de 1, 3 e 5 anos. Foram excluídos 22 doentes por não terem um período mínimo de seguimento de 1 ano.

Resultados: No momento do tratamento, os 64 doentes (89% do sexo feminino) tinham uma idade média (\pm DP) de $74,4 \pm 6,4$ anos (65-89 anos). Vinte e oito doentes (44%) apresentavam BMN tóxico, 27 (42%) adenoma tóxico e 9 (14%) doença de Graves. Verificou-se hipertiroidismo, subclínico na maioria dos casos, em 27% (17/63), 12% (6/42) e 6% (2/32) dos doentes ao fim de 1, 3 e 5 anos após a dose de ^{131}I , respectivamente. A prevalência de hipotiroidismo foi de 10% (6/63), 24% (10/42) e 38% (12/32) nas avaliações 1, 3 e 5 anos após o tratamento, respectivamente. Constatou-se eutiroidismo em 63% (40/63), 64% (27/42) e 56% (18/32) após 1, 3 e 5 anos de seguimento, respectivamente. Para resolver o hipertiroidismo foram necessárias duas doses de iodo em 7 doentes (11%) e três doses num doente (1,6%). Um doente foi submetido a cirurgia. Em nenhum doente se verificaram complicações significativas atribuíveis à terapêutica com ^{131}I .

Conclusão: O tratamento do hipertiroidismo com iodo revelou-se seguro e eficaz nesta faixa etária (resolução do hipertiroidismo na esmagadora maioria dos casos). A necrose celular induzida pelo iodo radioactivo ocorre gradualmente daí que o seu efeito pode não ser atingido de imediato.

CO083. AVALIAÇÃO DO PERFIL DE POSITIVIDADE DOS ANTICORPOS ANTI-TIRÓIDE (AAT) NUMA POPULAÇÃO PORTUGUESA

A. Garrão¹, A. Martins¹, L. Duarte¹, F. Rosário¹, S. Cassamo², I. Moutinho², P. Paixão²

¹Departamento de Endocrinologia; ²Laboratório. Hospital da Luz.

Introdução: A determinação da presença de AAT constituiu um instrumento importante na avaliação dos doentes com patologia tiroideia. A racionalização da sua prescrição deve ter em atenção as particularidades de cada população.

Objetivo: 1- Avaliar o padrão de positividade dos AAT numa população portuguesa; 2- Avaliar a existência de correlação/associação entre o título de anticorpos anti-tiroglobulina (AATg) ou anti-peroxidase tiroideia (AATPO) e os níveis de TSH.

Métodos: Fez-se uma avaliação retrospectiva das determinações do AATg, AATPO (ADVIA Centaur, Siemens; Positividade (+) se título > 60 UI/ml) e TSH (ADVIA Centaur TSH3-ultra, Siemens; $N = 0,35-5,5$ mUI/L) realizadas numa mesma amostra, no Hospital da Luz, entre Janeiro e Setembro de 2012. Calculou-se o coeficiente de correlação de Pearson (SPSS 20.0) e realizou-se o teste exacto de Fisher, considerando um valor de significância de 5%.

Resultados: Reviram-se 1.418 amostras. Verificou-se positividade de pelo menos um dos AAT em 471 amostras (33,2%). Perfil de positividade: AATg isolado = 13,6%; AATPO isolado = 37,6%; AATg + AATPO = 48,8%. A probabilidade de ter AATg+ numa amostra com AATPO negativo foi de 6,3%. Identificou-se uma correlação positiva fraca entre o título de AATPO e AATg e os níveis de TSH ($r = 0,12/p = 0,015$ e $r = 0,21/p < 0,01$, respectivamente). Nas amostras com AATPO negativos, observou-se uma associação entre AATg+ e TSH $> 5,5$ ($p < 0,01$) mas não com TSH > 8 ($p = 0,36$).

Conclusão: 1) O doseamento do AATPO permitiu identificar 86,4% dos casos com AAT+. Este dado reforça a noção de que o doseamento do AATg só deve ser realizado em situações específicas. 2) A relação por nós identificada entre AATg e TSH é expectável no contexto do baixo aporte iodado documentado na população portuguesa. Esta

relação pode estar subavaliada na nossa amostra, atendendo ao facto de, presumivelmente, uma parte dos doentes estarem medicados com levotiroxina.

CO084. CONSULTA DE TIROIDE URGENTE: EXPERIÊNCIA DO CENTRO HOSPITALAR DE LISBOA OCIDENTAL

L. Raposo, M. Carriço, H. Simões

Hospital de Egas Moniz. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental.

Introdução: A Consulta de Tiroide urgente foi criada em 4/2011 orientada para a investigação da patologia nodular da tiroide e com objetivo de simplificar procedimentos, agilizar a investigação e reduzir o número de deslocações dos utentes ao hospital.

Métodos: Foram considerados como critérios de admissão na consulta: deficiência física e/ou psíquica, idade avançada (> 65 anos), baixos rendimentos, nódulo (s) ≥ 40 mm ou suspeita clínica ecográfica ou citológica de malignidade. Na primeira consulta foram efetuados exames analíticos, ecografia tiroideia e citologia aspirativa sempre que necessário. Foram agendados 64 utentes entre 4/2011 e 9/2012, dos quais 57 compareceram à 1ª consulta. Abandonaram a consulta 4 utentes. A citologia aspirativa foi efetuada em 54 dos 57 utentes (não efetuada em 3 casos por nódulos < 10 mm). Os resultados foram os seguintes: benigno -7; quisto colóide -2; quisto do canal tireoglosso -1; hematoma -1; lesão folicular (LF) -4; tumor folicular (TF) -1; carcinoma -2; não diagnóstica -6. Documentou-se disfunção tiroideia em 13 casos (2 com hipotiroidismo e 11 com hipertiroidismo). Foi diagnosticado bócio multinodular tóxico (BMT) em 8 doentes, dos quais 4 foram propostos para cirurgia, 3 para terapêutica com Iodo 131 e 1 para terapêutica médica. Foram orientados para cirurgia, 17 utentes com as seguintes indicações: BMT (4), bócio mergulhante (8), LF (2), TF (1) e carcinoma (2). Os resultados histológicos em função de citologia prévia: Carcinoma - 1 tumor bem diferenciado de potencial maligno incerto e 1 carcinoma papilar; TF - 1 carcinoma papilar; LF - 1 adenoma folicular e 1 hiperplasia folicular.

Conclusão: Nesta consulta foram selecionados indivíduos idosos com bócios volumosos tendo-se encontrado vários casos de BMT e bócio mergulhante (cerca de 20%). Apesar das dimensões dos nódulos a prevalência de cancro nesta amostra não é elevada.

CO085. TUMORES BEM DIFERENCIADOS DE POTENCIAL DE MALIGNIDADE INCERTO (WDT-UMP) – RETRATO DE UM PERCURSO DESCONHECIDO

H. Simões, L. Raposo, C. Limbert, F. Serra, M. Chorão, A. Rafael, M. Saraiva

Hospital de Egas Moniz. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental.

Introdução: Os Tumores Bem Diferenciados de Potencial de Malignidade Incerto (WDT-UMP), são lesões tiroideias de padrão folicular, capsuladas, associadas a alterações nucleares papilares focais ou equívocas, e invasão capsular incompleta, originalmente descritos por Williams em 2000. Representam cerca de 2% das tiroidectomias. O diagnóstico histológico é difícil e o tratamento adequado gera incertezas. A maioria das séries indica um prognóstico favorável, e a hemitiroidectomia é geralmente o tratamento recomendado.

Objetivo: Caracterizar os casos de WDT-UMP seguidos no nosso centro, quanto a apresentação clínica, opções terapêuticas e follow-up.

Métodos: Análise retrospectiva de processos clínicos.

Resultados: 12 casos de WDT-UMP ($\approx 7\%$ das neoplasias da tiroide no nosso centro). Todos revistos por 2 ou mais anatomopatologistas (discordância diagnóstica num caso). Idade no diagnóstico: $55,9 \pm 14$ anos;

10 (83,3%) mulheres; tempo de seguimento: $26,1 \pm 19,2$ meses. Associados a bócio mergulhante: 4. Achado incidental: 1. Citologia: neoplasia folicular: 7; benigno: 2; suspeita de carcinoma papilar: 1; material insuficiente: 1. Histologia: dimensão: $38,7 \pm 23,6$ mm; multifocais: 2; imunohistoquímica: galectina-3 positiva: 2/4; associação com microcarcinoma papilar: 2. Tipo de Cirurgia: Tiroidectomia total (TT): 6; TT em 2 tempos: 5; hemitiroidectomia: 1. Hipoparatiroidismo/parésia de corda vocal: 0. Tratamento com Iodo radioativo: 1. TSH (último follow-up): $0,3 \pm 0,7$ mU/L (TSH < 0,02: 5). Todos aparentemente livres de doença atualmente.

Conclusão: Verifica-se um crescimento dos diagnósticos de WDT-UMP no nosso centro, e elevada reprodutibilidade no diagnóstico histológico. Salienta-se uma dimensão tumoral média superior à reportada noutras séries. Quanto à terapêutica cirúrgica, predominou a TT inicial, ou em 2 tempos, facto relacionado com a grande dimensão das lesões, a coexistência de bócio volumoso e/ou a presença de citologia prévia suspeita de malignidade. Os nossos dados parecem apontar para um prognóstico favorável desta entidade, o que está de acordo com a literatura recente. Poderá ser apropriada uma abordagem terapêutica mais conservadora nos casos de WDT-UMP contemplando apenas hemitiroidectomia.

CO086. AVALIAÇÃO DA APRESENTAÇÃO CLÍNICA, ABORDAGEM TERAPÊUTICA E EVOLUÇÃO DE UMA COORTE DE DOENTES COM ACROMEGALIA

S. Gouveia, I. Paiva, C. Ribeiro, A. Vieira, M. Alves, J. Saraiva, C. Moreno, M. Carvalheiro, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. H.U.C.-C.H.U.C. E.P.E.

Introdução: A acromegalia é uma doença rara com significativa morbimortalidade.

Objetivo: Caracterizar a população de doentes com acromegalia que é actualmente seguida no nosso Departamento.

Métodos: Os 104 doentes incluídos foram avaliados relativamente ao género, idade no momento do diagnóstico, duração da doença, apresentação clínica inicial, complicações, co-secreção de outras hormonas, hipopituitarismo, tamanho do adenoma, classificação imunohistoquímica da peça operatória, opções terapêuticas aplicadas, resultados e reacções adversas.

Resultados: Amostra constituída por 71,2% mulheres. Idade no diagnóstico- $44,0 \pm 13,0$; duração da doença- $15,8 \pm 8,8$ anos. À data do diagnóstico, 99% apresentavam sintomas (86,7% com alterações morfológicas) e 88,3% complicações. Hiperprolactinémia em 39,1% e hipopituitarismo em 32,6% da população (86,7% hipogonadismo, 26,7% hipotiroidismo e 16,7% insuficiência adrenocortical). Detectado adenoma hipofisário em 99% da coorte (77% macroadenomas). Foram diagnosticados um caso de MEN1 e um de complexo de Carney (1,9% da amostra). Relativamente às opções terapêuticas, 94,2% foram submetidos a cirurgia (75,5% uma, 19,4% duas e 5,1% três cirurgias). A primeira cirurgia (via transesfenoidal - 87,8%) desencadeou uma complicação em 22,4% dos doentes (77,3% hipopituitarismo; 18,2% diabetes insípida). Controlo bioquímico e redução significativa do volume tumoral foram obtidos em 29,9% e 59,8% da amostra; a doença persistiu em 40,2%. Verificada recuperação parcial/total da hiper/hipossecreção hipofisária em 65,2%. Terapêutica farmacológica instituída em 80,8% (9,5% como opção inicial); 33,3% dos quais manifestou uma reacção adversa. Dos 19,2% doentes submetidos a radioterapia (85% convencional), 50% desenvolveram hipopituitarismo.

Conclusão: Nesta amostra, os doentes apresentavam-se maioritariamente sintomáticos no momento do diagnóstico. Em 77% dos casos a doença era atribuível a um macroadenoma, o que poderá justificar piores resultados cirúrgicos. Não obstante, obteve-se controlo da doença em 59,8% e melhoria da hiperprolactinémia/

hipopituitarismo pré-cirúrgicos em 65,2% dos casos. Foi detectada uma complicação endócrina, cardíaca, respiratória, renal, gastrointestinal ou osteoarticular em 88,3% dos doentes, comprometendo a qualidade e esperança de vida.

CO087. RISCO DE PÓLIPOS E CANCRO COLO-RECTAL NA ACROMEGALIA

H. Vara Luiz¹, A. Nunes², B. Dias Pereira¹, T. Nunes da Silva¹, C. Fonseca², A. Vellozo¹, A.C. Matos¹, I. Manita¹, M.C. Cordeiro¹, L. Raimundo¹, J. Freitas², J. Portugal¹

¹Serviço de Endocrinologia e Diabetes; ²Serviço de Gastrenterologia. Hospital Garcia de Orta (HGO). E.P.E. Almada.

Introdução: Alguns estudos sugerem que a Acromegalia está associada a risco de lesões no cólon, possivelmente devido aos efeitos proliferativos e anti-apoptóticos do IGF-1.

Objetivo: Determinar a prevalência de pólipos adenomatosos (PA), pólipos hiperplásicos (PH), cancro colo-rectal (CCR) e divertículos do cólon (DC), num grupo de indivíduos com Acromegalia, com base na 1ª colonoscopia efectuada. Comparar com os dados da população em geral. Nos doentes com Acromegalia, estudar relação entre a presença de cada uma destas alterações e: os doseamentos de GH e IGF-1 na altura da colonoscopia, a duração da doença até à realização desse exame e a presença de ≥ 3 fibromas cutâneos.

Métodos: Analisaram-se retrospectivamente os processos clínicos dos doentes com diagnóstico de Acromegalia, entre 1992 e 2012. A análise estatística foi efectuada em SPSS 20.

Resultados: Foram estudados 33 indivíduos com acromegalia, 48,5% homens e 51,5% mulheres. A idade de início das manifestações clínicas foi $40,1 \pm 11,5$ anos e identificou-se um período de tempo até ao diagnóstico de $6,4 \pm 6,3$ anos. Realizaram colonoscopia 28 doentes (84,8%), idade média $53,8 \pm 11,3$ anos. O exame foi total em 71,5% e a preparação do cólon revelou-se deficiente em 39,3% dos casos. A prevalência de alterações deste estudo versus dados na população em geral foi: PA 14,3% (4 casos) versus 38% ($p = 0,0098$), PH 14,3% (4) versus 9% ($p = 0,33$), CCR 7,1% (2) versus 1% ($p = 0,0012$), DC 21,4% (6) versus 19% ($p = 0,75$). A mediana do doseamento de GH (ng/mL) nos indivíduos com Acromegalia e PH foi de 16,95 versus 1,7 naqueles com colonoscopia normal ($p = 0,069$). A média do doseamento de IGF-1 (ng/mL) nesses dois grupos foi 604,1 e 375,1, respectivamente ($p = 0,091$). Nos doentes com Acromegalia e CCR a mediana da duração da doença (anos) foi de 30, comparativamente a 11,5 no grupo sem alteração na colonoscopia ($p = 0,028$).

Conclusão: Comparando com a população em geral, os doentes com acromegalia apresentaram significativamente menos PA e mais CCR. Os indivíduos com acromegalia e PH tiveram valores de GH e IGF-1 superiores àqueles com exame endoscópico normal. A duração da doença foi significativamente maior nos doentes com acromegalia e CCR, comparativamente ao grupo sem alteração na colonoscopia. Não se obteve associação entre a presença de fibromas cutâneos e qualquer das alterações endoscópicas.

CO088. RADIOTERAPIA NOS TUMORES DA HIPÓFISE CLINICAMENTE FUNCIONANTES – EXPERIÊNCIA DO SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA DO CHUC

C. Moreno, I. Paiva, L. Gomes, L. Ruas, M. Alves, S. Gouveia, J. Saraiva, D. Guelho, M. Carvalheiro, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. HUC. E.P.E.

Introdução: A radioterapia é uma terapêutica eficaz para tumores da hipófise clinicamente funcionantes recorrentes ou

recidivantes, proporcionando controlo de volume tumoral e diminuição da hipersecreção hormonal. No entanto, apresenta potenciais efeitos secundários a longo prazo.

Objetivo: Avaliar a eficácia da radioterapia no tratamento de doentes com acromegalia e doença de Cushing(DC), e a prevalência de efeitos secundários.

Métodos: Análise retrospectiva dos dados clínicos, analíticos e imagiológicos de doentes com acromegalia e DC submetidos a radioterapia desde 1989 até à data atual.

Resultados: Estudados 28 doentes: 7H (25%) e 21M (75%); 75% com acromegalia e 25% com DC. Realizaram radioterapia externa convencional 78,6%, radiocirurgia GammaKnife 14,3% e radioterapia estereotáxica conformacional fracionada 7,1%. Nos doentes com acromegalia foi realizada como segunda (38,1%) ou terceira (61,9%) opção terapêutica. Todos tinham sido submetidos a cirurgia; 13 doentes (61,9%) cumpriram terapêutica médica prévia com análogos da somatostatina que foi possível suspender em 28,6% dos casos após radioterapia. Entraram em remissão 42,9% dos doentes após 109,5 ± 68,9 meses. A redução do volume tumoral foi atingido em 61,9% após 85,2 ± 62,4 meses. Dos doentes com DC, 6 (85,7%) foram operados e todos cumpriram terapêutica com inibidores da síntese do cortisol durante 48,3 ± 66,6 meses que foi suspensa após radioterapia em todos os casos. A remissão aconteceu em 4 doentes (57,1%), após 70 ± 61,1 meses. Houve diminuição do volume tumoral em 6 casos (85,7%), após 67 ± 61,8 meses. Os efeitos secundários observados foram: AVC em 3,6%, meningioma em 3,6%, epilepsia em 7,1% e demência em 3,6%. Dos 11 doentes (39,3%) com hipopituitarismo prévio, 4 (36,4%) agravaram o número de sectores em défice. Em 9 doentes (32,1%) surgiu hipopituitarismo de novo.

Conclusão: Nesta amostra, a radioterapia mostrou-se eficaz na normalização da secreção hormonal (remissão em 46,4% dos doentes) e no controlo de volume tumoral (diminuição do volume do resíduo em 67,9%). O efeito secundário mais prevalente foi o hipopituitarismo (68,5%). A eficácia ainda poderá melhorar no futuro pela correlação direta com o tempo pós-irradiação.

CO089. TUMORES DA HIPÓFISE CLINICAMENTE NÃO FUNCIONANTES: FACTORES PREDITIVOS DO SEU COMPORTAMENTO BIOLÓGICO

L. Gomes¹, I. Paiva¹, C. Ribeiro¹, F. Belo², M. Rito², O. Rebelo³, M. Alves¹, S. Gouveia¹, J. Saraiva¹, C. Moreno¹, M. Carvalheiro¹, F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Neurocirurgia; ³Serviço de Anatomia Patológica. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. EPE. Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra.

Introdução: Os tumores da hipófise clinicamente não funcionantes constituem um desafio a qualquer endocrinologista. A clínica por ser, com alguma frequência, subtil leva a um diagnóstico tardio com importantes repercussões locais e sistémicas, pelo hipopituitarismo. A previsibilidade do seu comportamento biológico não tem sido possível por continuarem a não existir marcadores, clínicos ou moleculares, seguros. Este trabalho teve como objectivo identificar factores clínicos com potencial valor preditivo para a progressão ou recorrência da doença de forma a permitir um tratamento e seguimento mais adequados.

Métodos: Análise retrospectiva em 236 doentes com tumores hipofisários clinicamente não funcionantes, 15 microadenomas e 221 macroadenomas. O estudo envolveu a apresentação clínica, estudo da função hipofisária, tratamento e características dos tumores. Tratamento estatístico efectuado com o SPSS(18.0).

Resultados: Os microadenomas, após um seguimento de 6,6 anos (1-15), não evidenciaram variações significativas nas suas dimensões. Os macroadenomas tiveram uma taxa de progressão ou recorrência de 41,2% após um seguimento de 8,7 anos (1-40); o tempo médio de progressão ou recorrência foi de 3,9 anos. Os factores associados à progressão ou recorrência, definidas pela necessidade de uma segunda intervenção terapêutica, foram a dimensão e invasão dos tumores, nomeadamente valor de corte para o maior diâmetro > 20 mm, invasão do seio cavernoso e do pavimento ou óssea. Estiveram associados a menor progressão ou recorrência a ocorrência de apoplexia, remoção cirúrgica aparentemente completa na primeira cirurgia e radioterapia de consolidação. De todos o mais determinante foi a radioterapia mas não foi passível de uma análise segura devido ao pequeno número de doentes irradiados; os factores mais importantes foram as dimensões do maior diâmetro do tumor e a sua remoção aparentemente total.

Conclusão: Neste estudo, o prognóstico dos microadenomas da hipófise clinicamente não funcionantes revelou-se bom e o tratamento conservador, o de eleição. Nos macroadenomas a dimensão dos tumores, particularmente quando superior a 20 mm, e uma primeira remoção cirúrgica aparentemente total foram, de momento, os marcadores clínicos mais relevantes na predição do seu prognóstico.

CO090. DISFUNÇÃO ENDÓCRINA NA HISTIOCITOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS

J. Couto, R.G. Martins, A.P. Santos, I. Torres

Serviço de Endocrinologia. Instituto Português de Oncologia FG. Porto.

Introdução: A histiocitose de células de Langerhans (HCL) é uma doença granulomatosa rara, de etiologia desconhecida, que pode afetar uma variedade de órgãos e muitas vezes envolve o eixo hipotálamo-hipófise (EHH). A diabetes insipida central (DIC) é a manifestação mais comum do atingimento endócrino, podendo ocorrer em cerca de 25% dos casos. Doentes (dts) com doença multissistémica e envolvimento craniofacial ao diagnóstico têm um risco aumentado de desenvolver DIC. A disfunção associada ao atingimento da hipófise anterior é menos frequente, e encontra-se geralmente associada à DIC.

Casos clínicos: Análise retrospectiva dos dados de cinco dts com diagnóstico histopatológico de HCL seguidos no Serviço de Endocrinologia da nossa Instituição. Foram identificados 3 dts do sexo feminino e 2 dts do sexo masculino. A idade média ao diagnóstico foi de 4 anos (3-6). Foram seguidos por uma média de 15,5 anos (1,5-29). Quatro dts apresentavam envolvimento crânio e/ou ósseo maxilo-facial e numa dt existia comprometimento ganglionar. Todos os dts manifestaram evidência sugestiva de atingimento do EHH, nomeadamente DIC. Em três dts, a DIC foi a manifestação de apresentação da HCL. Em dois dts foi verificada DIC, um e quatro anos após o diagnóstico de HCL. Num doente, o diagnóstico de HCL foi estabelecido 1 ano após o início do quadro de DIC. Nenhum dos cinco dts apresentou, até ao momento, evidência de atingimento da hipófise anterior. Os exames imagiológicos dirigidos à hipófise mostraram alterações em apenas uma doente. Todos os dts foram tratados com quimioterapia e três foram submetidos a radioterapia externa.

Discussão: Estes dados confirmam que a DIC é a principal manifestação endócrina da HCL, sendo frequentemente a manifestação de apresentação da doença. O clínico deve estar alerta para os sinais e sintomas que sugerem o envolvimento endócrino em todos dts com HCL. Em dts com diabetes insípida "idiopática", o diagnóstico de HCL deve ser considerado, devendo ser avaliados possíveis locais de localização extracraniana da doença.

CO091. AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DA ADENOHIPÓFISE NA DOENÇA DE WILSON

S. Teixeira¹, J. Domingos², R. Carvalho¹, M. Magalhães²

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo;

²Serviço de Neurologia. Hospital de Santo António. Centro Hospitalar do Porto. E.P.E.

Introdução: A hipófise dos indivíduos com doença de Wilson (DW) pode ser um alvo potencial para a deposição de cobre e, por isso, o hipopituitarismo pode representar uma das manifestações da DW mas a falta de especificidade de sinais e sintomas pode dificultar o diagnóstico desta patologia.

Objetivo: Identificar a prevalência de disfunção hipofisária numa coorte de indivíduos com DW.

Métodos: Avaliação basal da função hipofisária (T4L, TSH, testosterona livre ou estradiol, FSH, LH, cortisol, DHEAs, IGF1 e PRL) em 41 indivíduos com DW (19 homens e 22 mulheres; idade média 34,3 ± 13,4 anos). Dada a ausência de provas dinâmicas confirmatórias, todos os resultados se referem a défices prováveis.

Resultados: Em 21 doentes foi detetada pelo menos uma deficiência hipofisária: em 12 doentes uma deficiência; em 8 doentes duas deficiências e num doente três deficiências. Por ordem decrescente de frequência, encontramos défice de GH em 10 indivíduos, défice de gonadotrofinas em 9 indivíduos, défice de TSH em 6 indivíduos, défice de ACTH em 4 indivíduos e défice de PRL em 2 indivíduos. A concentração de IGF1 correlacionou-se negativamente com AST ($r = -0,39$; $p = 0,01$) e os indivíduos submetidos a transplante hepático tinham níveis de IGF1 significativamente maiores do que aqueles sem transplante hepático ($258,0 \pm 140,8$ vs $156,0 \pm 116,3$ ng/mL). Os níveis de TSH correlacionaram-se com a gravidade da doença hepática de acordo com o score MELD ($r = -0,37$; $p = 0,03$) e observou-se uma tendência para níveis mais elevados de T4L nos indivíduos com transplante hepático ($1,2 \pm 0,4$ vs $1,1 \pm 0,2$ ng/dL; $p = 0,06$).

Conclusão: Estes resultados sugerem que a função hepática pode dificultar a interpretação dos resultados hormonais, especialmente, no eixo GH-IGF1 e tiroideu. Apesar do diagnóstico de hipopituitarismo nesta população poder ser significativo, deve basear-se em provas dinâmicas.

CO092. APOPLEXIA HIPOFISÁRIA: REVISÃO DE 14 CASOS DIAGNOSTICADOS NO CENTRO HOSPITALAR DO PORTO NOS ÚLTIMOS 12 ANOS

A.R. Caldas, M. Almeida Ferreira, S. Moreira, I. Palma, M.H. Cardoso, I. Ribeiro, F. Borges

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo;

Serviço de Neurocirurgia. Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: A apoplexia hipofisária é uma emergência endócrina rara que resulta da necrose ou hemorragia da hipófise. Em muitos casos pode ser a primeira manifestação de um adenoma. O objectivo deste estudo foi analisar a apresentação clínica, diagnóstico e tratamento desta patologia.

Métodos: Foram analisados retrospectivamente os doentes com apoplexia hipofisária diagnosticada no Centro Hospitalar do Porto entre 2000 e 2011.

Resultados: Foram avaliados 14 doentes com apoplexia hipofisária: 10 homens e 4 mulheres, com idade média 47,8 anos (mín. 21, máx. 71) e tempo médio de seguimento de 3,9 anos (mín. 1; máx. 10). A existência prévia de um adenoma hipofisário era apenas conhecida num caso; nos restantes a apoplexia foi a primeira manifestação do tumor. À data do diagnóstico as cefaleias estavam presentes em 11 casos (78,6%), as alterações visuais em 10 (71,4%) e as

nauseas/vómitos em 8 (57,1%); um doente não apresentava sintomas sugestivos de apoplexia e foi diagnosticado por RMN durante estudo de acromegalia. O tratamento cirúrgico com abordagem transfenoidal foi realizada em 12 casos (85,7%), em média 4,5 dias após admissão hospitalar (mín. 1; máx. 13). As alterações visuais melhoraram em todos os doentes. A classificação histológica dos tumores removidos foi a seguinte: 5 (41,7%) eram adenomas de células nulas, 3 (25%) apresentavam imunohistoquímica positiva para somatotrofina, 2 (16,7%) para foliculoestimulina e 2 (16,7%) para somatotrofina e prolactina. Nove doentes necessitaram de terapêutica de substituição hormonal a longo prazo: glucocorticóides e levotiroxina foram necessários em 8 casos (88,9%) e testosterona em 5 (55,6%). Nos restantes doentes ($n = 2$) o tratamento foi conservador.

Conclusão: O diagnóstico da apoplexia hipofisária baseou-se na apresentação clínica e foi confirmado por método imagiológico, preferencialmente RMN. O tratamento cirúrgico via transfenoidal foi a técnica mais utilizada, com boa evolução clínica. Uma percentagem significativa de doentes necessitou de reposição hormonal a longo prazo.

CO093. TERAPÊUTICA MÉDICA DA ACROMEGÁLIA

A. Palha, L. Cortez, T. Sabino, J. Silva Nunes, A. Afonso, F. Fonseca, A. Agapito

Serviço de Endocrinologia. Hospital Curry Cabral. CHLC.

Introdução: A persistência de doença após cirurgia, a contra-indicação ou recusa cirúrgica e a necessidade de controlo até à remissão após radioterapia são indicações para tratamento médico da acromegalia.

Objetivo: Avaliação dos resultados da terapêutica médica – análogos da somatostatina (ASS), agonista da dopamina (AD) e Pegvisomant – nos acromegálicos seguidos no período de 1988 a 2011.

Métodos: Dos 93 doentes observados, 65 efetuaram terapêutica médica, dos quais 52 (32 mulheres) foram incluídos nesta análise. Considerou-se controlo de doença, IGF-1 normal ajustada à idade e sexo GH < 1 ng/ml, avaliado pela média de 3 valores. Uma redução destes parâmetros < 20% após ASS foi considerada ausência de resposta a esta terapêutica.

Resultados: O tratamento médico foi a 1ª e única opção em 8 doentes, complementar da cirurgia em 29, da radioterapia isolada em 1 e após cirurgia + radioterapia em 14. Os ASS foram prescritos a 43 doentes, verificando-se ausência de resposta em sete. Dos 36 com resposta obteve-se controlo em 16,2% e redução média de IGF-1 de 54,2%. Em 12 doentes a quem foi adicionado AD, apenas um conseguiu controlo e a IGF-1 reduziu 10,7% neste sub-grupo. Os 6 doentes que fizeram ASS+AD ab initio tiveram redução média de IGF-1 de 66,8% e apenas um obteve controlo. O Pegvisomant possibilitou controlo da acromegalia em 4 dos 7 doentes a quem foi administrado com redução média global de IGF-1 de 48,7%. No conjunto 26,5% ($n = 13$) dos doentes estavam controlados. Dos 36 não controlados, 50% apresentavam resposta dissociada (IGF1 ou GH). Dos doentes não controlados 40,6% tinham IGF-1 apenas 10% acima do valor de referência.

Conclusão: Cerca de um quarto dos nossos doentes encontra-se controlado. De realçar que metade dos não controlados apresenta resposta dissociada. A adição de AD aos ASS não parece ter resultados acrescidos.

CO094. CIRURGIA HIPOFISÁRIA NA DOENÇA DE CUSHING

A.C. Neves, F. Fonseca, L. Cortez, A. Agapito

Serviço de Endocrinologia. Hospital Curry Cabral. CHLC.

Introdução: A cirurgia hipofisária (CH) é a primeira opção no tratamento da doença de Cushing (DC), com taxas de remissão muito

variáveis. Apresentam-se resultados dos doentes tratados no nosso serviço nos últimos 16 anos.

Métodos: Avaliação retrospectiva dos 21 doentes (20 mulheres) com DC observados de 1996 a 2011, submetidos a CH. O diagnóstico foi confirmado com base nos doseamentos de ACTH, cortisol urinário, provas de supressão com dexametasona (dose fraca e forte) e prova de CRH. A imagiologia hipofisária por RM foi efectuada em todos os doentes e o cateterismo dos seios petrosos apenas nos casos de dificuldade no diagnóstico diferencial.

Resultados: A RM hipofisária revelou macroadenoma (n = 3), microadenoma (n = 13) e ausência de imagem (n = 5). Seis doentes efectuaram cateterismo dos seios petrosos. Com excepção de 1 caso (macroadenoma invasivo), a abordagem cirúrgica foi trans-esfenoidal, verificando-se cura em 13 doentes (62%). Destes, após um follow up médio de 4,6 anos, apenas 2 recidivaram. Dos 8 doentes com persistência da doença após CH, 5 foram reoperados, obtendo-se cura em 3, que persiste em 2 casos decorridos mais de 5 anos. Das 3 recidivas após 1ª ou 2ª CH, duas ocorreram mais de 10 anos depois. Verificou-se 1 óbito no pós-operatório imediato de um destes casos. Foi efectuada suprarrenalectomia bilateral em 4 doentes e 3 estão sob terapêutica médica.

Conclusão: O rácio mulheres/homens na nossa série é muito superior ao descrito na literatura. A taxa de cura após primeira ou segunda CH (76%) é semelhante à descrita em outros centros. Duas recidivas ocorreram muito para além dos 2 anos habitualmente referidos, dado verificado pela duração do follow-up que é maior que o de outras séries. A radioterapia não foi opção no tratamento dos nossos doentes.

CO095. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANALÍTICAS, IMAGIOLÓGICAS, TRATAMENTO E OUTCOME NUMA POPULAÇÃO DE DOENTES ACROMEGÁLICOS

C. Nogueira^{1,2}, S. Belo^{1,2}, E. Vinha¹, A. Magalhães^{1,2}, D. Carvalho^{1,2}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar São João. Porto. ²Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Introdução: A acromegalia é uma doença crónica causada pela hipersecreção de somatotrofina (ST) com consequente elevação dos níveis de Insulin like growth factor 1 (IGF-1). As ações destas hormonas no organismo traduzem-se num amplo espectro de manifestações clínicas.

Objetivo: Avaliar manifestações clínicas, parâmetros analíticos, imagiológicos, tratamento e outcome numa população de doentes acromegálicos.

Métodos: Estudo retrospectivo de acromegálicos diagnosticados entre 1982 e 2011. Os resultados são apresentados em média \pm desvio-padrão.

Resultados: Foram incluídos 98 doentes (69,4% mulheres) com idade média ao diagnóstico de $45,4 \pm 14,6$ anos e atraso médio de diagnóstico de $6,8 \pm 5,3$ anos. O sintoma inicial reportado com mais frequência foi o aumento do volume das extremidades (24,5%), seguido de cefaleias (18,4%) e dismorfia facial (14,2%). As comorbilidades mais frequentes foram HTA (36,7%), síndrome do túnel cárpico (34,7%), apneia do sono (26,5%), nódulos tiroideus (25,5%) e DM 2 (17,3%). A maioria das mulheres (80,9%) reportava alterações menstruais. Os tumores eram maioritariamente macroadenomas (77,6%) e 36,7% eram secretores de ST e apresentavam hiperprolactinemia associada. A média de ST basal foi de $28,5$ ng/mL e o nadir na PTGO de $20,8$ ng/mL. Embora a cirurgia tenha sido o tratamento inicial em 58,2% dos casos e o tratamento médico em 35,7%, foram submetidos a cirurgia 90,8% dos doentes, a maioria por via transesfenoidal (91,0%), sendo a taxa de cura (normalização bioquímica e ausência de recorrência) após cirurgia de 37,1%.

Conclusão: Embora vários estudos sugiram que a incidência de acromegalia é semelhante entre os sexos, nesta população verificou-se uma maior prevalência em doentes do sexo feminino, o que poderá traduzir uma maior preocupação destas com a imagem corporal. A idade de início, as manifestações clínicas, o tamanho do tumor e a taxa de cura são semelhantes aos descritos noutros estudos epidemiológicos.

CO096. ALTERAÇÕES DA HOMEOSTASIA DA GLICOSE NUMA POPULAÇÃO DE DOENTES ACROMEGÁLICOS

C. Nogueira^{1,2}, S. Belo^{1,2}, E. Vinha¹, A. Magalhães^{1,2}, D. Carvalho^{1,2}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar São João. Porto. ²Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Introdução: A associação entre acromegalia e insulinoresistência (IR) está bem estabelecida. As alterações do metabolismo glicídico associadas à IR constituem um importante fator no risco de mortalidade cardiovascular destes doentes.

Objetivo: Avaliação das alterações do metabolismo glicídico em acromegálicos naïve e sua relação com o atraso no diagnóstico, género, níveis de Insulin like growth factor 1 (IGF-1) e somatotrofina (ST).

Métodos: Estudo retrospectivo de 98 doentes acromegálicos diagnosticados com base em critérios clínicos, bioquímicos e imagiológicos, seguidos entre 1982-2011. Foram avaliados níveis de glicose e insulina em jejum e durante PTGO com 75 g de glicose.

Resultados: Verificou-se que 17,3% dos doentes tinham diagnóstico prévio de Diabetes mellitus tipo 2 (DM 2). Dos restantes, 23,8% apresentavam anomalia da glicemia em jejum AGJ, 31,5% diminuição da tolerância à glicose (DTG), 8,9% diagnóstico de DM2 com base na glicemia em jejum e 9,6% DM2 com base na glicemia às 2h da PTGO. A média de insulina em jejum foi de $21,6 \pm 17,4$ uU/mL com um valor máximo atingido na PTGO de $143,3 \pm 97,0$ uU/mL. Embora sem significado estatístico, os doentes com diagnóstico prévio de DM2 apresentaram maior atraso no diagnóstico doença ($9,06 \pm 7,7$ vs $6,26 \pm 4,5$ anos; $p = 0,055$), idade mais avançada ($50,7 \pm 13,2$ vs $44,0 \pm 14,6$ anos; $p = 0,082$) e IMC mais elevado ($30,4 \pm 4,8$ vs $28,5 \pm 5,7$ kg/m²; $p = 0,212$). Não se verificou correlação entre os níveis de ST, IGF-1 (expresso em percentagem do limite superior do normal) e a glicemia em jejum. Não houve diferenças entre géneros em relação às anomalias do metabolismo da glicose.

Conclusão: A prevalência de DM2 nesta população de acromegálicos é superior à da população portuguesa, com uma elevada proporção de doentes a apresentar hiperglicemia intermédia. Parece haver uma tendência para que estas alterações se manifestem em doentes com maior período de latência da doença, mas sem relação com o seu nível de atividade.

CO097. NÍVEIS DE SOMATOTROFINA E IGF-1 AO DIAGNÓSTICO E APÓS CIRURGIA EM DOENTES ACROMEGÁLICOS. SERÁ POSSÍVEL PREVER A PROBABILIDADE DE CURA AO DIAGNÓSTICO?

S. Belo^{1,3}, C. Nogueira^{1,3}, A. Magalhães^{1,3}, E. Vinha¹, J. Pereira², D. Carvalho^{1,3}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Neurocirurgia. Centro Hospitalar São João. Porto. ³Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Introdução: Níveis elevados de somatotrofina (ST) e de IGF-1 em doentes acromegálicos estão associados a elevada morbidade e mortalidade consequência dos seus efeitos nos vários sistemas de

orgãos. A normalização dos níveis de ST e IGF-1 permite a reversão da maioria desses efeitos.

Objetivo: Avaliar características, presentes ao diagnóstico, preditoras de cura, após cirurgia, dos doentes com tumores produtores de ST.

Métodos: Estudo retrospectivo de doentes acromegálicos diagnosticados entre 1982 e 2012. Seleccionados doentes submetidos a cirurgia e com avaliação pós-operatória. Foram recolhidos dados relativos a características do tumor, nadir de ST, níveis de IGF-1 e parâmetros clínicos. Na análise dos dados foram utilizados o teste *t* para amostras independentes e a correlação parcial.

Resultados: Avaliados 47 doentes com tumores produtores de ST submetidos a cirurgia. Os doentes apresentaram idade média de diagnóstico de 42,0 ± 12,4 anos, atraso no diagnóstico de 6,0 ± 4,4 anos, tamanho tumoral (considerando o maior diâmetro) de 18,7 ± 12,6 mm, nadir de ST, prévio à cirurgia 19,2 ± 24,3 ng/mL, e à reavaliação pós-cirúrgica 5,1 ± 12,0 ng/mL. Foram comparados doentes com critérios de cura após cirurgia com doentes com persistência de doença (nadir de ST após cirurgia 0,39 ± 0,36 vs 10,24 ± 16,78 ng/mL; *p* = 0,025). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos relativamente ao atraso no diagnóstico (6,1 ± 5,1 vs 6,1 ± 4,4 anos; *p* = 0,985), níveis de prolactina (44,2 ± 98,1 vs 45,9 ± 52,3 ng/mL; *p* = 0,946), níveis de IGF-1 (807,3 ± 344,9 vs 744,4 ± 323,4 ng/mL; *p* = 0,576) ou tamanho tumoral (18,6 ± 14,1 vs 18,7 ± 8,7 mm; *p* = 0,982). Foram encontradas diferenças relativamente à idade de diagnóstico (48,2 ± 14,3 vs 40,0 ± 9,3 anos; *p* = 0,04), nadir de ST prévio à cirurgia (10,8 ± 9,4 vs 21,9 ± 19,2; *p* = 0,047), este com moderada correlação com o nadir pós-cirurgia (*r* = 0,415; *p* = 0,008), após controlo para a idade. Não foram encontradas diferenças na frequência de sintomas e manifestações da doença entre os dois grupos.

Conclusão: Os níveis mais elevados do nadir de ST na PTGO conferem maior risco de persistência de doença após cirurgia.

CO098. TUMORES COM HIPERSECREÇÃO SIMULTÂNEA DE SOMATOTROFINA E PROLACTINA ASSOCIAM-SE A MENOR ATRASO NO DIAGNÓSTICO COMPARATIVAMENTE COM TUMORES COM SECREÇÃO ISOLADA DE SOMATOTROFINA

S. Belo^{1,3}, C. Nogueira^{1,3}, A. Magalhães^{1,3}, J. Pereira², E. Vinha¹, D. Carvalho^{1,3}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo;

²Neurocirurgia. Centro Hospitalar São João. Porto.

³Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Introdução: A amenorreia e a galactorreia são manifestações que poderão permitir um diagnóstico mais precoce dos tumores hipofisários associados a excesso de somatotrofina (ST) e prolactina (PRL).

Objetivo: Avaliar características clínicas, analíticas e imagiológicas dos tumores produtores de ST e PRL.

Métodos: Estudo retrospectivo de doentes acromegálicos diagnosticados entre 1982 e 2012. Recolhida informação relativa a parâmetros clínicos, analíticos e imagiológicos. Na análise estatística foram utilizados os testes *t* para amostras independentes, Mann-Whitney e qui-quadrado, e a correlação parcial.

Resultados: Avaliados 98 doentes (69,4% mulheres) com idade média ao diagnóstico de 45,4 ± 14,6 anos e atraso de diagnóstico de 6,8 ± 5,3 anos. Foram comparados doentes com tumores com hipersecreção isolada de ST e doentes com hipersecreção concomitante de ST e PRL (36,7%, *n* = 36; PRL 10,8 ± 5,4 vs 78,0 ± 80,1 ng/mL; *p* < 0,001). Doentes com secreção

de PRL apresentaram menor atraso no diagnóstico (5,1 ± 4,1 vs 7,6 ± 5,8 anos; *p* = 0,021) e eram mais jovens (40,3 ± 14,9 vs 48,7 ± 14,0 anos; *p* = 0,009). Não se encontrou correlação entre o atraso de diagnóstico e os níveis de prolactina após controlo para a idade de diagnóstico (*r* = -0,085; *p* = 0,454). Não foram encontradas diferenças quanto ao IMC (28,4 ± 4,8 vs 28,9 ± 6,1 Kg/m²; *p* = 0,678), dimensões do tumor (19,3 ± 13,4 vs 15,2 ± 7,8 mm; *p* = 0,328), nadir de ST (19,8 ± 25,5 vs 19,5 ± 21,3 ng/mL; *p* = 0,959), níveis de IGF-1 (em percentagem do limite superior do normal), FSH ou LH, manifestações clínicas ou sintomas. Quando avaliados independentemente, homens e mulheres, verificada maior prevalência de galactorreia em mulheres com tumores produtores de PRL (14,3% vs 4,1%; *p* = 0,001). Quando avaliadas apenas mulheres pré-menopausadas (*n* = 19) não foram encontradas diferenças entre os dois grupos excepto quanto aos níveis de PRL.

Conclusão: Os tumores associados a hipersecreção de ST e PRL apresentam menor atraso no diagnóstico relativamente a tumores apenas produtores de ST. O menor atraso no diagnóstico parece sobretudo relacionado com a idade de diagnóstico e não com os níveis de PRL.

CO099. DOSEAMENTO DOS NÍVEIS DE PROLACTINA, FSH E LH. POOL VS DOSEAMENTO ÚNICO

S. Belo^{1,3}, S.B. Souto^{1,3}, A. Magalhães^{1,3}, D. Carvalho^{1,3}, J.T. Guimarães^{2,3}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Patologia Clínica. Centro Hospitalar São João. Porto. ³Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Introdução: A avaliação da função hipofisária serve-se frequentemente de doseamentos seriados de hormonas como a prolactina e as gonadotrofinas. Relativamente à determinação dos níveis de prolactina as guidelines da Sociedade Europeia de Endocrinologia são claras ao recomendar apenas um doseamento.

Objetivo: Avaliar diferenças entre o doseamento único e o pool na determinação dos níveis de prolactina, FSH e LH.

Métodos: Estudo transversal que incluiu 4.610 pools de prolactina, 2628 pools de FSH e 2568 pools de LH que deram entrada no Serviço de Patologia Clínica entre 2009 e 2011. A análise estatística foi efetuada com recurso ao teste *t* para amostras emparelhadas.

Resultados: Foram encontradas diferenças relativamente aos níveis de prolactina nos doseamentos aos 0', 20' e 60' (21,5 ± 64,6 vs 19,7 ± 63,7 vs 18,8 ± 63,8 ng/mL, *p* < 0,001) tendo sido ainda verificada a presença de diferenças, com significado estatístico, entre o nível de prolactina aos 0' e a média dos 3 doseamentos (21,5 ± 64,6 vs 20,0 ± 63,9 ng/mL, *p* < 0,001). A diferença média entre o doseamento dos 0' e dos 20' foi de 1,8 ± 7,6 ng/mL, dos 0' aos 60' 2,8 ± 8,6 ng/mL e dos 20' aos 60' 1,0 ± 7,1 ng/mL. Relativamente aos pools de FSH foram encontradas diferenças nos níveis hormonais entre os doseamentos aos 0', 20' e 60' assim como entre o nível de FSH aos 0' e a média dos 3 doseamentos (20,9 ± 27,3 vs 20,1 ± 20,4 vs 10,0 ± 26,3 mUI/mL; *p* < 0,001; 20,9 ± 27,3 vs 20,3 ± 26,6 mUI/mL; *p* < 0,001), o mesmo tendo sido verificado para os pools de LH (11,9 ± 12,8 vs 11,4 ± 12,3 vs 11,0 ± 12,1 mUI/mL; *p* < 0,001; 11,9 ± 12,8 vs 11,4 ± 12,3 mUI/mL; *p* < 0,001). A diferença média entre o doseamento de FSH dos 0' e dos 20' foi de 0,7 ± 2,3 mUI/mL, dos 0' aos 60' 0,9 ± 2,3 mUI/mL e dos 20' aos 60' 0,1 ± 1,9 mUI/mL e respetivamente quanto aos pools de LH, 0,5 ± 2,2 mUI/mL, 1,0 ± 2,5 mUI/mL, 0,4 ± 1,8 mUI/mL.

Conclusão: Apesar de terem sido encontradas diferenças nos níveis hormonais entre os doseamentos dos pools estas diferenças, dada a sua amplitude, não parecem apresentar significado clínico.

CO100. LESÕES SELARES NÃO-ADENOMATOSAS: QUESTÕES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS

B. Carvalho¹, J. Pereira¹, P. Polónia¹, E. Vinha², D. Carvalho², R. Vaz¹

¹Serviço de Neurocirurgia; ²Serviço de Endocrinologia. Hospital de São João.

Introdução: Apesar dos adenomas hipofisários representarem mais de 90% das massas selares existem vários tumores de origem hipofisária e não-hipofisária que surgem na região selar e para-selar. Estes mimetizam os macroadenomas e colocam desafios de diagnóstico visto não existirem características patognomónicas. Em muitos casos, o diagnóstico é realizado apenas no pós-operatório, sendo o achado histológico, por vezes inesperado. No entanto, existem alguns achados imagiológicos que podem ser úteis na identificação de lesões selares não-adenomatosas. O objectivo deste estudo foi rever o tipo e frequência de lesões selares não-adenomatosas na série de 10 anos do Hospital de São João e analisar as suas particularidades imagiológicas e implicações terapêuticas.

Métodos: Foram analisados retrospectivamente todos os doentes submetidos a cirurgia endoscópica endonasal transfenoidal (n total = 220) cujo diagnóstico histológico final diferiu de adenoma.

Resultados: Foram identificados 9 doentes (4,1%) com lesões não-adenomatosas: meningioma selar e para-selar (4), esteseoneuroblastoma (1), pituitoma (1), craniopharingioma adamantinomatoso (1), quisto aracnoideu selar e supra-selar (1) e quisto da bolsa de Rathke (1). Sete doentes foram submetidos a ressecção cirúrgica, 4 subtotais e 3 totais. Foi realizada radioterapia estereotáxica fraccionada nos meningiomas, e quimioterapia e radioterapia após cirurgia do esteseoneuroblastoma.

Conclusão: A alta percentagem de ressecções subtotais realça a importância do diagnóstico pré-operatório das lesões não-adenomatosas selares no planeamento cirúrgico, ao permitir ponderar a escolha de vias de abordagem diferentes. Algumas características imagiológicas são particularmente úteis: perfil de realce na imagiologia dinâmica, hiperostose do pavimento selar ou de estruturas ósseas adjacentes, espessamento dural, proeminências vasculares, origem aparente no infundíbulo ou hipotálamo, espessamento da haste hipofisária. Não obstante serem raras, as lesões selares não-adenomatosas poderão ser clinicamente mais prevalentes do que o esperado. Os cirurgiões hipofisários devem estar alerta para a sua existência de forma a poderem ponderar estratégias de tratamento cirúrgico alternativo e prosseguir para terapias adjuvantes quando necessário.

CO101. PAPEL DA CIRURGIA TRANSFENOIDAL NA DOENÇA DE CUSHING PERSISTENTE OU RECORRENTE

B. Carvalho¹, J. Pereira¹, P. Polónia¹, E. Vinha², D. Carvalho², R. Vaz¹

¹Serviço de Neurocirurgia; ²Serviço de Endocrinologia. Hospital de São João.

Introdução: A abordagem aos doentes com doença de Cushing residual constitui um importante desafio terapêutico. As taxas de remissão após cirurgia transfenoidal variam entre 65-90%, sendo que a taxa de recorrência após cirurgia transfenoidal inicial eficaz varia entre 5-25%. O objectivo deste estudo foi rever retrospectivamente a eficácia funcional e as complicações da re-intervenção cirúrgica transfenoidal na D. Cushing persistente ou recorrente.

Métodos: Foram avaliadas retrospectivamente as taxas de remissão e as complicações após re-intervenção cirúrgica

transfenoidal por doença de Cushing persistente ou recorrente em 7 doentes, tratados no nosso hospital entre 2002-2012. A remissão foi definida como o desaparecimento de sintomas de hipercortisolismo com níveis basais de cortisol sérico < 50 nmol/l 24-48h após desmame de corticoterapia e/ou supressão dos níveis séricos de cortisol < 50 nmol/l após prova de supressão com dexametasona 1 mg durante os primeiros 3 meses após cirurgia.

Resultados: Dos 38 doentes com doença de Cushing foram identificados 7 doentes com doença persistente após a primeira cirurgia (taxa de sucesso de 82%), 3 dos quais foram re-operados, encontrando-se à data curados. Dos 31 doentes inicialmente curados, foram identificados 4 com doença recorrente (taxa de recorrência de 13%) entre 2 a 8 anos após a cirurgia. Destes, 3 ficaram curados e um não alcançou a remissão após re-intervenção. O hipopituitarismo foi a complicação mais frequente (4 doentes). Outras complicações: hemorragia do seio cavernoso (1), fistula de LCR (1) e diabetes insípida (1).

Conclusão: A re-intervenção cirúrgica por via transfenoidal continua a ser a primeira opção terapêutica a considerar nos doentes com doença de Cushing persistente ou recorrente, permitindo nesta série a cura em de 86% (6/7) dos casos.

CO102. MACROPROLACTINOMAS: AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AOS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

M.J. Santos¹, R. Almeida^{2,3}, O. Marques^{1,3}

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Neurocirurgia; ³Consulta Grupo Hipófise. Hospital de Braga.

Introdução: O tratamento dos macroprolactinomas com agonistas dopaminérgicos (AD) é considerado eficaz, com normalização da prolactina (PRL) e redução do tamanho tumoral na maioria dos doentes. Contudo, alguns apresentam resistência parcial ou total ao tratamento. A duração ideal do tratamento e o momento da sua suspensão não estão definidos.

Objetivo: Caracterizar os indivíduos com macroprolactinomas seguidos na Consulta de Grupo Hipófise do Hospital de Braga quanto à sua resposta ao tratamento com AD.

Métodos: Avaliação dos doentes com macroprolactinoma, medicados com AD como 1ª linha, quanto a características iniciais do tumor e resposta terapêutica ao 1º e 2º anos. Após este período foram definidos três grupos: "sensíveis" (PRL normal, redução tamanho > 50%); "resistentes" (PRL elevada, redução < 10% ou aumento); "parcialmente resistentes" (restantes) e foi avaliada a sua evolução.

Resultados: Identificámos 52 doentes; 27 (51,9%) homens; idade de diagnóstico de 40,3 ± 16,3 anos; tempo de seguimento 6,8 ± 4,1 anos; mediana da PRL inicial 474,4 ng/ml; maior diâmetro tumoral inicial de 23,1 ± 10,5 mm. Bromocriptina usada em 1ª linha em 47 casos (90,4%). Após 2 anos: PRL normal em 34 (69,4%); redução < 10% em 6 (14%), 10-50% em 12 (27,9%); > 50% em 24 (55,8%); aumento em 1 (2,3%). Após 2 anos: 21 "sensíveis" (50%), 4 "resistentes" (9,5%), restantes "parcialmente resistentes". Dos "resistentes", 3 foram operados. Dos "sensíveis", 4 estão em remissão sem medicação. Durante o follow-up dos "parcialmente resistentes", a continuação da medicação permitiu normalizar a prolactina em 7/9 doentes e reduzir o volume tumoral em 6/14.

Conclusão: A maioria dos doentes respondeu de forma rápida e eficaz ao tratamento com AD. A resposta bioquímica parece preceder a resposta imagiológica. A continuidade do tratamento revelou-se importante para a melhoria dos resultados nos dois parâmetros avaliados. Apenas um reduzido número de casos conseguiu a remissão.

CO103. PANHIPOBITUITARISMO FAMILIAR POR MUTAÇÃO DO GENE PROP1: 4 DE 7 IRMÃOS AFECTADOS

E. Lau^{1,2}, P. Freitas^{1,2}, E. Coutinho³, M.C. Lemos³, D. Carvalho^{1,2}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar de São João. EPE. ²Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. ³Centro de Investigação em Ciências da Saúde. Universidade da Beira Interior. Covilhã.

Introdução: As mutações no gene PROP1 (Prophet of Pit-1) são a causa genética mais frequente de panhipopituitarismo, uma condição associada à deficiência ou produção inadequada de hormonas da hipófise anterior. O gene PROP1 codifica um factor de transcrição envolvido na ontogénese, diferenciação e função dos somatotrófos, lactotrófos, e tireotrófos. Estas mutações caracterizam-se por uma notável variabilidade clínica, incluindo o início do aparecimento das deficiências hormonais, dimensões hipofisárias e secreção de cortisol.

Caso clínico: Família de pais consanguíneos (primos em segundo grau), composta por 8 irmãos, 4 com o diagnóstico de panhipopituitarismo, seguidos em consulta de Endocrinologia, 3 saudáveis e 1 nado-morto. Dois irmãos do sexo masculino, 41 e 45 anos, com diagnóstico inicial de nanismo aos 9 e 12 anos de idade, respetivamente, tendo sido detetada posteriormente deficiência de TSH, FSH/LH e prolactina, em ambos e também de cortisol no último. As 2 irmãs têm 46 e 50 anos de idade e diagnóstico de panhipopituitarismo, com deficiência de GH, TSH, FSH/LH, prolactina e cortisol, aos 15 e aos 9 anos de idade, respetivamente. Sem história familiar prévia de panhipopituitarismo. Foi efectuado o estudo genético, tendo sido possível detectar nos 4 irmãos uma mutação homozigótica no gene PROP1 (c.301-302delAG).

Discussão: Esta família demonstra descreve a variabilidade da expressão clínica e a progressiva alteração funcional hipofisária nomeadamente da secreção de cortisol nos portadores de mutações do gene PROP1.

CO104. CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN ACROMEGALY

A.S. Amado, F. Araújo, D.C. Carvalho

Departments of Endocrinology, Diabetes and Metabolism and Immunohemotherapy. Centro Hospitalar S. João. Faculty of Medicine. University of Porto.

Objective: Cardiovascular (CV) disease is one of the most important causes of death in acromegalic patients (ACR). The aim of this study is to compare these CV risk factors between and a control population and to evaluate the effectiveness of control of the disease.

Methods: 10 ACR with active disease (ACRAc) and 12 with controlled disease (ACRCd) were evaluated for blood pressure (BP), body mass index (BMI), fasting glucose, coagulation status and lipidic profile. A group of 11 subjects with non-functioning pituitary adenomas was used as control population.

Results: ACRAc group had the highest mean BP, and ACRCd group the highest BMI. However, diastolic BP was lowest in ACRCd. Total cholesterol was slightly higher in ACRAc than controls (ns). When compared with ACRCd, the difference was significant (ACRAc having higher levels). HDL-C was higher in ACR, being significantly different between ACRCd and controls. Triglycerides were not significantly different among the three groups. Blood glucose was significantly higher in ACRCd and higher with borderline significance in ACRAc, when compared separately with control group. When categorizing patients as having hyperglycemia,

hypertension and hyperlipidemia, higher percentages of all three variables were found in ACR when compared with controls. Significant correlation between those categories and the three studied groups was found only in hyperglycemia ($p = 0.002$). Regarding coagulation status, the fibrinogen levels were significantly higher in ACR when compared with control group. ATIII was significantly higher in ACRAc when compared controls and ACRCd. When considering all ACR, significant positive correlation was found between ATIII and IGF-1 levels ($r = 0.654$; $p = 0.001$) and ATIII and GH levels ($r = 0.498$; $p = 0.013$). A positive, significant correlation was found between glucose levels and BMI ($r = 0.478$; $p = 0.005$) and glucose and SBP ($r = 0.428$; $p = 0.013$). Coagulation factor II levels were slightly higher in ACRAc than in controls and ACRCd (ns). When evaluating correlation among variables in all patients, a positive significant correlation was found between coagulation factor II and IGF-1 levels ($r = 0.569$, $p = 0.004$). A positive significant correlation was found between PAI-1 levels and BMI, coagulation factor VIII, ATIII and Protein C. Positive significant correlation was also found between coagulation factor II levels and fibrinogen and ATIII.

Conclusions: There is some reduction in CV risk factors with control of the disease, but possibly without return to basal levels.

CO105. OCCULT ECTOPIC CUSHING'S SYNDROME

G. Jorge, J. Queirós, D. Carvalho

Centro Hospitalar S. João. EPE. Porto University Medical School. Endocrinology, Diabetes and Metabolism Department. Porto.

Introduction: Cushing's Syndrome (CS) can be ACTH-dependent, caused by ACTH-secreting pituitary and ectopic tumors, or ACTH-independent, caused by cortisol-secreting adrenal tumors. The ectopic secretion of ACTH represents around 10% of ACTH-dependent CS and some remain unknown, even with the currently available imaging studies.

Case report: A 41 year-old woman, with a past history of DM, dyslipidemia, polyarthralgias, presented with complaints of weight gain (20 kg), hirsutism and depression. Physical exam showed typical cushingoid appearance. Endocrine studies showed elevated 24-h UFC (522 $\mu\text{g}/24\text{h}$) with basal ACTH 29,2 ng/L, overnight 1 mg dexamethasone suppression test of 29.2 ug/L. She also had non-suppressible cortisol levels in a standard two-day 2 mg test. CRH stimulation test was positive. Pituitary MRI was normal and bilateral Inferior Petrosal Sinus Sampling had no central to peripheral ACTH gradient. Cervico-thoracic MRI scan was normal and abdominal MRI revealed a left adrenal nodule. Octreoscan showed one small left adrenal nodule and an uptake on the right thyroid lobe. FNA of the thyroid nodule showed colloid nature. PET-DOTA-NOC was unremarkable. Considering the severity of the symptoms she was started on methyrapone in increasing dosis and ketoconazole. Six months later she repeated the Octreoscan, showing the thyroid nodule, but failing to reveal the left adrenal nodule. Thoracic CT scans with Mini Mip reconstruction of the "respiratory tree" were normal. 18 months later she was submitted to bilateral laparoscopic adrenalectomy. The pathological exam showed a macroscopic (1.9 cm) adenoma on the right adrenal and microscopic adenoma on the left adrenal.

Conclusions: Despite advances in laboratory and imaging techniques, CS from ectopic ACTH secretion remains a difficult diagnostic and therapeutic challenge. It is essential, however, that patients treated with medication and palliative adrenalectomy pursue imaging studies to locate the tumor because of a small, but real chance of malignancy.

CO106. TUMOR NEUROENDÓCRINO DO PÂNCREAS PRODUTOR DE ACTH OU CARCINOMA DE PEQUENAS CÉLULAS DO PULMÃO – DIFICULDADES NO DIAGNÓSTICO

G. Melo Rocha¹, P. Ferreira², A. Barroso³, M.J. Oliveira¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Medicina Interna; ³Serviço de Pneumologia. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho.

Caso clínico: Apresenta-se o caso de uma mulher de 52 anos que recorreu ao SU de Medicina Interna do CHVNG/E com quadro de astenia, aumento de peso, equimoses dispersas, edemas generalizados, polidipsia e poliúria. Apresentava um biótipo cushingóide e no estudo analítico descobriu-se uma hipocaliémia grave (2,4 mmol/L). Diagnosticou-se um síndrome de Cushing ACTH dependente. Em TAC cerebral do ambulatório (para estudo de cefaleias) existia uma suspeita de microadenoma adenoma hipofisário confirmado por RMN. Fez-se a exérese do adenoma por via transesfenoidal confirmando-se “adenoma” na histologia. Perante a persistência da clínica, cortisolúria e níveis de ACTH elevados fez TAC toraco-abdomino-pélvico no qual se encontraram adenomegalias pericentimétricas supraclaviculares à esquerda cuja citologia revelou metástase de carcinoma e adenomegalias de 30 mm no espaço mediastínico antero-superior cuja biópsia revelou um carcinoma de pequenas células do pulmão. Houve reversão clínica e analítica do síndrome de Cushing que se manteve por cerca de um ano. Perante novo agravamento clínico, realizou-se um TAC revelou adenomegalias mediastínicas maiores (4 cm) bem como uma lesão quística no processo uncinado do pâncreas. A PET com ⁶⁸Ga DOTANOC evidenciou um foco intenso de captação ao nível da transição do corpo para a cauda do pâncreas e focos menos intensos no mediastino. Revendo a TAC era visível uma lesão hipervascular pericentimétrica no corpo do pâncreas cuja citologia diagnosticou um tumor neuroendócrino. Repetiu-se a biópsia de adenomegalia mediastínica - tumor neuroendócrino com positividade multifocal para o anticorpo anti-ACTH. Iniciou terapêutica com lanreótido e aguarda-se reavaliação.

Discussão: O síndrome de Cushing ectópico é a forma mais rara e mais grave de síndrome de Cushing e este caso evidencia as dificuldades que podem existir no diagnóstico do síndrome assim como na localização do foco primário produtor de ACTH.

CO107. PARAGANGLIOMA SIMPÁTICO MALIGNO – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

H. Vara Luiz¹, T. Nunes da Silva¹, B. Dias Pereira¹, J.G. Santos², D. Gonçalves⁴, A. Velloza¹, A.C. Matos¹, I. Manita¹, M.C. Cordeiro¹, L. Raimundo¹, T. Ferreira³, A. Oliveira⁴, M.J. Brito⁴, A.I. Santos², J. Portugal¹

¹Serviço de Endocrinologia e Diabetes; ²Serviço de Medicina Nuclear; ³Serviço de Anatomia Patológica. Hospital Garcia de Orta. E.P.E. ⁴Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. E.P.E.

Introdução: Paragangliomas simpáticos são tumores raros, secretores de catecolaminas, com origem extra-suprarrenal. O diagnóstico em idade pediátrica é efectuado em 10-20% dos casos. Malignidade define-se pela presença de metástases e ocorre em 20%. A presença de mutação SDHB está associada a paragangliomas abdominais, múltiplos e metastáticos. Em caso de malignidade, o tratamento é principalmente paliativo. O radiofármaco ¹³¹I-Metaiodobenzilguanidina (MIBG) tem sido utilizado, com eficácia limitada. O prognóstico é variável e a evolução pode ser indolente.

Caso clínico: Rapaz de 12 anos, apresentou-se com início súbito de cefaleias, diaforese, diminuição da força muscular à esquerda e alteração do estado de consciência. Os pais referiam

episódios de cefaleias há 4 anos, não valorizados. Ao exame objectivo, destacava-se score de 7 na Escala de Coma de Glasgow, hipertensão arterial grave de 280/140 mmHg, e hemiparesia esquerda. A TC-CE revelou AVC hemorrágico localizado no tálamo direito, com envolvimento intraventricular extenso. Analiticamente, metanefrinas totais urinárias 3,1 mg/24h [0,25-0,8] e norepinefrina plasmática 16.393 pg/mL [< 450]. A TC-abdominal revelou tumor do órgão de Zuckerkandl com 9 cm e lesão retroperitoneal com 2 cm. Foi submetido a excisão tumoral e o resultado histológico foi consistente com paraganglioma. Após a cirurgia observou-se franca redução dos doseamentos bioquímicos, embora mantendo-se acima dos valores de referência. A TC-abdominal e a cintigrafia ¹³¹I-MIBG não revelaram alterações. O doente recuperou totalmente e a pressão arterial foi controlada com Fenoxibenzamina e Atenolol. Aos 14 anos, foi-lhe diagnosticado tumor na coluna dorsal. Efectuada remoção tumoral, sendo a histologia compatível com metástase óssea de paraganglioma. Abandonou o seguimento hospitalar até aos 26 anos. Nessa altura realizou cintigrafia ¹²³I-MIBG que revelou envolvimento metastático múltiplo ósseo e de tecidos moles. Foram efectuadas 3 terapêuticas com ¹³¹I-MIBG, dose cumulativa 580 mCi, sem resposta tumoral. O teste genético identificou mutação no gene SDHB. Actualmente tem 37 anos, é independente, com bom estado geral e adequado controlo tensional, referindo episódios de dor osteoarticular e apresentando ligeira dificuldade na marcha. As metanefrinas totais e normetanefrina estão persistentemente elevadas.

Discussão: Os autores apresentam um caso raro de paraganglioma maligno, com mutação SDHB, que se apresentou como AVC hemorrágico em idade pediátrica. A terapêutica com ¹³¹I-MIBG não proporcionou redução tumoral. Salienta-se ainda o curso indolente da doença, diagnosticada há 25 anos.

CO108. TERAPÊUTICA COM ANÁLOGOS DA SOMATOSTATINA MARCADOS COM ¹⁷⁷LU EM DOENTE COM TUMOR NEUROENDÓCRINO DO PÂNCREAS METASTIZADO

S. Belo^{1,6}, I. Lucena², A.P. Santos³, L.P. Afonso⁴, C. Sanches⁵, H. Duarte²

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar de São João. ²Serviço de Medicina Nuclear; ³Serviço de Endocrinologia; ⁴Serviço de Anatomia Patológica; ⁵Serviço de Cirurgia Neuroendócrina. IPO do Porto. ⁶Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Introdução: As terapêuticas sistémicas convencionais apresentam um papel limitado na abordagem dos tumores neuroendócrinos (TNE) metastizados. O tratamento com análogos da somatostatina (AS) marcados com ¹⁷⁷Lu apresenta por isso um papel crescente nestes tumores.

Caso clínico: Homem de 52 anos, referenciado por TNE, assintomático, diagnosticado por biópsia hepática (tecido hepático com infiltração por TNE, compatível com metástases), realizada por deteção de nódulos hepáticos, no contexto de colecistectomia. Efectuou TC abdominal que revelou múltiplas formações nodulares hepáticas, maior com 24 mm, sem referência ao pâncreas; cintigrafia-TEKTROTID-^{99m}Tc com hiperfixação a nível hepático, 2 focos de hiperfixação abdominal na projecção da linha média e polo superior do rim esquerdo; ecoendoscopia que revelou formação nodular no pâncreas, 40 × 24 mm. Efectuou doseamento de serotonina 183,0 ng/mL (40-450), A5HI 3,7 ng/24h (2,0-10), cromogranina A (CgA) 286 ng/mL(134), gastrina 118 ng/mL (< 108), insulina 6,43 uUI/mL (6-30) e glucagon 472 pg/mL(100-190). Submetido a pancreatectomia corpo-caudal e esplenectomia. A histologia revelou TNE, grau 2, do pâncreas bem diferenciado,

3,6 × 2,7 × 4 cm, 2 a 10 mitoses/CGA, Ki 67 3-20%, invasão dos tecidos moles peri-pancreáticos, linfovascular, perineural, positividade para Cam52, CgA, sinaptofisina e NSE; metastização ganglionar. No estudo hormonal pós-cirurgia polipeptídeo pancreático 1.493 pmol/L (< 200), CgA 156 ng/mL (< 134), glucagon 582 pg/mL (100-190), somatostatina 6,2 pmol/L (< 16,0). No PET-⁶⁸Ga-DOTANOC presença de focos de hiperfixação hepática, gânglios lombo-aortícos e pericelíacos. Foi decidido iniciar terapêutica com AS e embolização das metástases hepáticas. Repetiu PET-⁶⁸Ga-DOTANOC que revelou presença de novos focos hepáticos pelo que realizou nova embolização. Por progressão da doença iniciou terapêutica com ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (1ª 5,5 GBq; 2ª 6,3 GBq e 3ª 5,5 GBq). No PET-⁶⁸Ga-DOTANOC após 3 ciclos de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE presença de focos nos lobos hepáticos mas em menor número e sem evidência de adenopatias.

Discussão: O tratamento com AS radiomarcados representa uma estratégia promissora em doentes com TNE metastizados ou inoperáveis estando o tratamento com ¹⁷⁷Lu associado a melhoria sintomática e um aumento da sobrevida.

CO109. NEOPLASIA ENDÓCRINA DO PÂNCREAS NÃO FUNCIONANTE ENQUANTO ACHADO IMAGIOLÓGICO – INDICAÇÃO CIRÚRGICA?

J. Couto¹, R. Martins¹, A.P. Santos¹, I. Lucena³, L. Giesteira², C.G. Dias², L. Afonso⁴, H. Duarte³, C. Sanches², R. Henrique⁴, I. Torres¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Cirurgia Oncológica; ³Serviço de Medicina Nuclear; ⁴Serviço de Anatomia Patológica. Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil. Porto.

Introdução: As neoplasias endócrinas do pâncreas (NEP), constituem 1-10% de todas as neoplasias pancreáticas e entre 60-90% são não funcionantes (NEPNF). Contudo a sua incidência tem vindo a aumentar, sobretudo à custa de pequenos incidentalomas. O único tratamento curativo é a ressecção cirúrgica. As NEPs apresentam sobrevida média após ressecção de 58-97 meses (M) e de 15-21M em doentes não operados. As complicações inerentes à cirurgia pancreática (CP) ainda são atualmente responsáveis por importante morbidade.

Caso clínico: Doente de 66 anos, com história de DM2 (2 anos de evolução), orientada para o IPOP em Agosto de 2010, por nódulo pancreático, achado em ecografia abdominal. Realizou TC que mostrava área vagamente nodular com 1,4cm de maior diâmetro no corpo/transição para o colo, hipodensa e hipervascular após contraste (fase arterial e venosa) o que levantou a suspeita de poder tratar-se de uma NEP. Não apresentava qualquer sintomatologia sugestiva de síndrome de hipersecreção hormonal. O ⁶⁸GaDOTANOC-PET/CT mostrava intensa hiperfixação no corpo do pâncreas. Analiticamente: Glucagon 162 pg/mL (100-190), Somatostatina 15,3 pmol/L (< 16,0) e Cromogranina A267 ng/mL (< 104). Foi submetida a enucleação da lesão, complicada com fístula pancreática e quadro infeccioso, que motivaram um internamento prolongado. O exame histológico revelou tratar-se de uma NEP com 1,6 cm, Ki67% < 2%, < 2 mitoses/CGA, sem necrose, sem invasão linfovascular/perineural, margens a interessar focalmente a neoplasia: NEPNF G1,pT1NxMx, Estadio I (ENETS-TNM, AJCC/UICC). Atualmente não apresenta evidência de recidiva.

Discussão: A cirurgia representa o tratamento de eleição nas NEPs localizadas, já que se associa a benefícios significativos na sobrevida. Porém, atendendo à crescente incidência de achados imagiológicos e à morbidade associada à CP, como se verificou neste caso, é atualmente debatido se doentes assintomáticos com pequenas NEPNFs deverão ser submetidos, por rotina, a intervenção cirúrgica. Tal é apoiado pelo facto de apenas cerca de 6% dos incidentalomas < 2 cm apresentarem comportamento maligno.

Caso se opte por vigilância, é sugerido (recomendações da ENETS) um follow-up imagiológico trimestral no primeiro ano e bianual após.

CO110. CARCINOMAS ADRENOCORTICAIS: CASUÍSTICA DOS ÚLTIMOS 10 ANOS DO CENTRO HOSPITALAR DO PORTO

T. Pereira, S. Garrido, A.C. Carvalho, A.R. Caldas, A.M. Silva, S. Teixeira, M.A. Ferreira, A. Giestas, C. Freitas, C. Amaral, J. Vilaverde, F. Borges

Hospital de Santo António. Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: Os carcinomas adrenocorticais (CAC) são neoplasias raras de prognóstico reservado, com uma incidência estimada de 2 casos por milhão de pessoas por ano, e que atingem sobretudo mulheres entre os 30-50 anos. Cerca de 60% cursam com hipersecreção hormonal. O tratamento baseia-se na ressecção cirúrgica e no mitotano adjuvante, com ou sem outros agentes citotóxicos.

Objetivo: Caracterização clínica, terapêutica e resposta obtida dos doentes com CAC.

Métodos: Estudo retrospectivo, realizado através da consulta dos processos clínicos dos doentes com diagnóstico histopatológico de CAC do CHP entre 2002-2012.

Resultados: Foram identificados sete doentes (5 mulheres; 2 homens), com idade mediana ao diagnóstico de 43 anos (26-73; mín-máx). A apresentação clínica que orientou o diagnóstico foi: HTA não controlada e aumento de peso (n = 3), queixas constitucionais com alecramento (n = 1), queixas inespecíficas e enfartamento (n = 1); incidentaloma adrenal (n = 1), estudo de hipocalémia (n = 1). Dos doentes que se apresentavam com algum tipo de sintomatologia, o tempo mediano entre o início dos sintomas e diagnóstico foi de 2 meses. À data do diagnóstico, 71% dos doentes apresentava HTA, 28% sinais sugestivos de hipercortisolismo e 28% hirsutismo. Quatro casos exibiam co-secreção hormonal: cortisol e aldosterona (n = 2), ou cortisol e androgénios (n = 2). À data do diagnóstico, o tamanho do tumor variava entre 5,3 e 12 cm, com o seguinte estadiamento clínico: estadio II (n = 2), III (n = 2), e IV (n = 3). Cinco foram submetidos a exérese cirúrgica total ou parcial. Mitotano adjuvante foi realizado em 5 doentes, 3 efectuaram quimioterapia clássica e um bevacizumab. Seis evoluíram com progressão da doença com metastização multissistémica e morte. As taxas de sobrevida aos 6 e 12 meses foram de 86% e 57%, respectivamente.

Conclusão: Esta casuística confirma a raridade e o comportamento agressivo destas neoplasias, que muitas vezes se apresentam já num estadio avançado ao diagnóstico, com consequente impacto negativo na sobrevida.

CO111. CASUÍSTICA DOS FEOCROMOCITOMAS NA REGIÃO AUTÓNOMA DA MADEIRA

E. Resende, M. Ferreira, M. Sá, S. Abreu

Serviço de Endocrinologia. Hospital Central do Funchal.

Introdução: Os feocromocitomas são uma causa rara de hipertensão arterial (HTA). Os autores apresentam os casos de feocromocitoma diagnosticados na Região Autónoma da Madeira (RAM) desde o ano 2000.

Métodos: Estudo retrospectivo dos casos de feocromocitoma confirmados na RAM desde 2000, através da consulta de processos clínicos.

Resultados: O diagnóstico de feocromocitoma foi confirmado em 13 indivíduos; houve também 1 caso de paraganglioma (total

de 14 casos). Relativamente ao género, 9 do sexo feminino e 5 do sexo masculino. A idade média ao diagnóstico foi de 41,3 anos. As formas de apresentação foram: incidentaloma (5 casos), HTA mantida (4 casos), HTA paroxística (1 caso), choque cardiogénico (1 caso), miocardiopatia dilatada (1 caso), instabilidade hemodinâmica durante cirurgia ginecológica (1 caso) e abdómen agudo (1 caso). O diagnóstico laboratorial foi feito pelo pedido de metanefrinas e catecolaminas urinárias, com valores muito variáveis. Em 12 casos o meio imagiológico utilizado foi a TC abdominal, e em 2 casos foi a RMN. O tamanho dos nódulos variou entre 1 cm e 13,5 cm (média de 4,2 cm). Em todos os casos foi utilizada a fenoxibenzamina no pré-operatório, em 4 casos adicionou-se um bloqueador β , e o tempo médio de preparação foi de 34 dias. A laparoscopia foi a abordagem cirúrgica mais usada (10 casos). No peri-operatório apenas se registou um caso com complicação – um edema agudo do pulmão. Houve 2 casos de feocromocitoma maligno. A duração média de follow-up foi de 5,7 anos. Relativamente ao estado atual dos doentes, 7 são considerados curados, 3 não curados, 3 abandonaram a consulta e 1 teve recidiva.

Conclusão: O elevado índice de suspeição é fundamental para o diagnóstico de feocromocitoma. Se este não for precoce, podem ocorrer situações gravíssimas do ponto de vista cardiovascular (como verificado neste estudo). Os doentes com esta patologia requerem uma abordagem multidisciplinar.

CO112. TUMORES PRODUTORES DE CATECOLAMINAS: CASUÍSTICA

R. Rangel, A. Afonso, P. Bogalho, F. Fonseca, A. Agapito

Serviço de Endocrinologia. Hospital Curry Cabral.

Introdução: Os tumores secretores de catecolaminas (TSC), embora raros, são considerados em vários contextos clínicos dadas as suas múltiplas apresentações.

Objetivo: Analisar as características deste tipo de tumores, tratados no nosso serviço nos últimos 8 anos.

Métodos: Avaliação retrospectiva dos doentes com TSC no período de 2005 a 2012. Foram revistos os processos clínicos de 16 doentes, e analisadas variáveis como idade, sexo, clínica de apresentação, doseamentos de catecolaminas e metanefrinas, estudo de imagem, terapêutica cirúrgica e características histológicas.

Resultados: Dezasseis doentes, 9 do sexo feminino, idade média de 52 anos (mínimo 20 e máximo 81). O incidentaloma da supra-renal foi o principal motivo da investigação clínica ($n = 10$); 2 casos apresentaram-se como falência multi-orgãos. Do total, 69% apresentavam hipertensão. As catecolaminas e metanefrinas urinárias foram avaliadas no laboratório hospitalar em 12 doentes; todos apresentaram normetanefrina aumentada; em 6 houve aumento de adrenalina, em 7 de metanefrina e noradrenalina em 6. Doze realizaram TAC, 2 RM e 2 TAC e RM. Sugerida localização tumoral única na supra-renal em todos, com lateralização direita em 8. O diâmetro médio foi de 5,1 cm (mínimo 1,8 e máximo 15). A cintigrafia com MIBG foi realizada em 10, e positiva em 9. Todos os doentes foram preparados pré-cirurgicamente com fenoxibenzamina. A via de abordagem cirúrgica foi laparoscópica em 12 doentes; destes registada 1 complicação por hemorragia e outra por pneumonia. Registado um caso de complicação por isquemia renal e 1 por hemorragia na abordagem por laparotomia. Normalização pós-cirúrgica dos valores de catecolaminas e/ou metanefrinas verificada em todos. Diagnóstico histológico: 15 feocromocitomas e 1 paraganglioma extra-adrenal. O estudo genético revelou uma mutação germinal do exão 3 do gene SDHB, e uma mutação para von Hippel Lindau.

Conclusão: O incidentaloma da supra-renal foi o principal motivo da investigação clínica; 69% do total apresentavam HTA. O parâmetro bioquímico mais frequentemente alterado foi a normetanefrina.

CO113. CARCINOMA CORTICAL DA GLÂNDULA SUPRARRENAL: CASUÍSTICA DE UM SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA

B.D. Pereira¹, J. Nogueira², T.S. Nunes¹, C. Antunes², H.V. Luiz¹, A. Velloza¹, A.C. Matos¹, I. Manita¹, J. Neta², A. Oliveira², M.C. Cordeiro¹, L. Raimundo¹, J. Portugal¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Anatomia Patológica. Hospital Garcia de Orta. E.P.E.

Introdução: O carcinoma da glândula suprarrenal (CSR) é uma entidade rara (1:100.000) com distribuição etária bimodal (antes dos 5 anos e 4^a-5^a décadas de vida). Apresenta hiperfunção hormonal frequente (60%) e potencial maligno agressivo, com sobrevida global média de 16-38% aos 5 anos.

Métodos: Um estudo descritivo e retrospectivo analisou todos os adultos com CSR diagnosticados e tratados no Hospital Garcia de Orta. O estudo incluiu variáveis clínicas, terapêuticas e de seguimento clínico. A análise dos dados foi realizada através do Microsoft Excel® e do SPSS 16.0®.

Resultados: Foram analisados 6 doentes (sexo masculino: 4/66,7%) com idade média de 47,17 anos ($DP \pm 12,58$). Os sintomas constitucionais (3/50%) e a dor lombar (3/50%) prevaleceram à apresentação inicial e em dois doentes (33,3%) a forma de apresentação foi um incidentaloma. Dos doentes com avaliação hormonal, dois (50%) apresentaram evidência bioquímica de hipersecreção. Todos os carcinomas apresentaram um tamanho superior a 5 cm na tomografia computadorizada. Dois doentes (33,3%) apresentaram evidência de metastização (ganglionar: 1/16,7%; à distância: 2/33,3%) à data do diagnóstico e o pulmão foi o órgão mais frequentemente metastizado (2/33,3%). Três doentes (50%) apresentaram um estadió pré-cirúrgico < III (I-IV ENSAT 2008). O tamanho médio da neoplasia foi de 13 cm ($DP \pm 2,83$), com pontuação de Weiss ≥ 3 critérios em 83,3%. A terapêutica adjuvante com mitotano foi prescrita a todos os doentes (6/100%) e o efeito adverso mais frequente foi a toxicidade hepática (2/33,3%). No seguimento clínico ocorreu recidiva metastática em 2 doentes (33,3%). Os doentes em estadió \geq III faleceram em mediana aos 21 meses (min-máx: 2-120).

Conclusão: No presente estudo a sobrevida aos 5 anos foi de 66,7%, em possível relação com o estadió mais precoce em metade dos carcinomas, dois deles incidentalomas (33,3%), tendo em conta as limitações da amostra. O estadiamento pré-cirúrgico evidenciou a sua importância no prognóstico.

CO114. FEOCROMOCITOMAS: ESTUDO MULTICÊNTRICO RETROSPECTIVO DOS PROTOCOLOS DE PREPARAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA – EFICÁCIA E COMPLICAÇÕES

A.P. Marques, I. Paiva, I. Sapinho, F. Rodrigues, H. Simões, M. Pereira, S. Belo, I. Manita, M. Alves, M. Ferreira, R. Rangel, J. Couto, M.J. Oliveira e Grupo de Estudo da Suprarrenal

Hospital de Braga. HPH. HSJ. IPO Porto. HSA. Hospital de Gaia. HUC. IPO Coimbra. Hospital de Curry Cabral. HFF.

Introdução: O feocromocitoma é um tumor raro secretor de catecolaminas com elevada taxa de morbilidade e mortalidade se não tratado. A cirurgia é a única opção curativa. A manipulação

do tumor, ao provocar libertação maciça de catecolaminas condiciona um risco elevado de complicações cardiovasculares. Os objectivos do tratamento farmacológico pré operatório são o controle da tensão arterial e/ou outros sintomas relacionados com o aumento das catecolaminas e a prevenção das complicações perioperatórias.

Objetivo: O Grupo de Estudos da Suprarenal efetuou um estudo multicêntrico retrospectivo dos feocromocitomas que envolveu 10 centros. Apresentamos os resultados, referentes ao resultado da preparação préoperatória e complicações cardiovasculares.

Métodos: 176 doentes, idade $51,9 \pm 15,2$ anos (17-90), 105 mulheres. Em 126 doentes foi conhecida a preparação médica préoperatória. A duração do bloqueio, em 101 doentes foi de $32,4 \pm 37,7$ dias (5-294). A fenoxibenzamina em monoterapia foi utilizada em 65% (n = 82), 29,3% (n = 37) a fenoxibenzamina associada a um bloqueador beta, em 2,3% (n = 3) efetuaram fenoxibenzamina, bloqueador beta e outros antihipertensores. 4 doentes (3,1%) efetuaram antagonistas alfa 1 selectivos associados a outros antihipertensores. Dos 126 doentes em 12 (9,5%) houve referência a complicações cardiovasculares perioperatórias: crise hipertensiva (n = 3), hipotensão durante a cirurgia (n = 3), instabilidade hemodinâmica (n = 3), EAM (n = 1), taquicardia (n = 1) e edema agudo do pulmão (n = 1). O bloqueio pré operatório neste grupo foi com fenoxibenzamina (n = 5), fenoxibenzamina + bloqueador beta (n = 4) e bloqueador α 1 selectivo em associação (n = 3).

Conclusão: Na maioria dos centros foi utilizado o bloqueio alfa com fenoxibenzamina em monoterapia que foi suficiente. O bloqueio beta não é efetuado por rotina apenas em caso de taquicardia reflexa e/ou não controle da TA. Outros alfa bloqueadores foram sempre utilizados em associação com mais de dois antihipertensores. As complicações cardiovasculares foram de 7,3% no grupo que fez fenoxibenzamina isoladamente ou em associação e de 75% no grupo do bloqueio alfa 1 selectivo em Associação.

CO115. O LABORATÓRIO NO DIAGNÓSTICO DE FEOCROMOCITOMA

M. Almeida Ferreira, S. Titonel, J. Dores, R. Carvalho, A. Carvalho, H. Ramos, H. Cardoso, C. Bacelar, I. Palma, C. Freitas, C. Amaral, J. Vilaverde, F. Borges, J.C. Oliveira, H. Reguengo

Departamento de Medicina. Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Departamento de Patologia Laboratorial. Serviço de Química Clínica. Hospital de Santo António. Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: O feocromocitoma é um tumor adrenal produtor de catecolaminas. O diagnóstico baseia-se na clínica aliada à documentação analítica de elevados níveis de catecolaminas e/ou metanefrinas no plasma ou urina de 24h (U24h). O doseamento das metanefrinas fracionadas plasmáticas é o teste mais sensível, seguido do doseamento das catecolaminas e metanefrinas totais urinárias. Contudo, não é inequívoco o nível a partir do qual se deve considerar o diagnóstico. Os autores pretendem comparar os níveis de catecolaminas e seus metabolitos entre dois grupos de doentes: um com e outro sem feocromocitoma.

Métodos: Seleção dos doentes com feocromocitoma, diagnosticados entre Janeiro/1990 e Dezembro/2011, seguidos no Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar do Porto. Seleção de um grupo de doentes com falsos positivos nos doseamentos urinários das catecolaminas e respectivos metabolitos, efectuados no laboratório da instituição. Foram recolhidos dados demográficos, clínicos e analíticos, registados e analisados em SPSS 20.0.

Resultados: Identificaram-se 21 doentes com feocromocitoma (50% mulheres), com $46,95 \pm 16,52$ anos de idade (17-70). No grupo controlo (n = 22; 57% mulheres), os doentes tinham $57,75 \pm 12,45$ anos (41-77). Os metabolitos foram doseados apenas na U24h, por HPLC: metanefrina, normetanefrina, adrenalina, noradrenalina, dopamina e ácido vanilmandélico (VMA). Existiram diferenças estatisticamente significativas entre os níveis dos metabolitos dos doentes e dos controlos, excepto na dopamina. Dos doentes com feocromocitoma, 19 apresentavam níveis elevados de normetanefrina e metanefrina. O mesmo número apresentava pelo menos um metabolito doseado com níveis 4 vezes acima do limite superior do normal do intervalo de referência (4xN). Nos indivíduos do grupo controlo, por vezes existia um metabolito elevado (habitualmente normetanefrina, noradrenalina ou VMA), mas sempre abaixo de 2,5xN.

Conclusão: No laboratório dos autores, as elevações dos metabolitos doseados inferiores a 2,5xN devem ser analisadas com reservas (prováveis falsos positivos). O diagnóstico bioquímico de feocromocitoma deve ser considerado perante elevações acima de 4xN.

CO116. HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO, TIROIDITE AUTO-IMUNE E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

T. Pereira⁴, C. Neves^{1,4}, C. Esteves^{1,4}, C.C. Dias², M. Pereira¹, L. Delgado^{3,4}, D. Carvalho^{1,4}, J.L. Medina⁴

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo;

²Departamento de Ciências da Informação e da Decisão em Saúde; ³Serviço e Laboratório de Imunologia.

Centro Hospitalar de São João. ⁴Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Objetivo: Avaliar as inter-relações entre tiroidite autoimune (TAI), hipotiroidismo subclínico e fatores de risco cardiovascular.

Métodos: Analisámos os níveis de colesterol total, HDL, LDL, triglicérides, ApoB, ApoA, Lp(a), homocisteína, PCR de alta sensibilidade, ácido fólico, vitamina B12, HOMA-IR, HOMA- β , QUICKI, HISI, WBISI, IGI em 186 doentes com TAI e eutiroidismo, com idade de 49 ± 16 anos e IMC de $27,34 \pm 5,10$ kg/m², e em 69 doentes com TAI e hipotiroidismo subclínico, com idade de 43 ± 16 anos e IMC de $26,37 \pm 5,42$ kg/m²; 94% do sexo feminino. Foi realizada uma PTGO (75 g de glicose) e colheitas de sangue venoso de 30 minutos, durante 2 horas, para determinação da glicose, insulina e peptídeo-C. A análise estatística foi feita com testes de Mann-Whitney e de correlações de Spearman. Os resultados são expressos em média \pm DP. Foi considerado significativo um valor bilateral de $p < 0,05$.

Resultados: Os níveis de PCR foram significativamente mais elevados nos doentes com hipotiroidismo subclínico relativamente ao grupo eutiroideu ($0,50 \pm 0,70$ vs $0,36 \pm 0,55$ mg/dL; $p = 0,03$). No grupo total de doentes observou-se uma correlação positiva entre TSH, PCR ($r = 0,13$; $p = 0,04$) e HOMA-IR ($r = 0,17$; $p = 0,02$). Encontrámos também uma correlação positiva entre T3 livre (T3L) e HDL ($r = 0,16$; $p < 0,01$) e T4 livre (T4L) e IGI ($r = 0,22$; $p < 0,01$). Os níveis de TSH correlacionaram-se negativamente com HISI ($r = -0,17$; $p = 0,02$) e WBISI ($r = -0,17$; $p = 0,02$) e os de T4L com WBISI ($r = -0,16$; $p = 0,02$) no grupo total. No grupo eutiroideu observou-se uma correlação positiva entre T3L e HDL ($r = 0,17$; $p = 0,03$) e entre T4L e IGI ($r = 0,25$; $p < 0,01$). No grupo com hipotiroidismo subclínico observou-se uma correlação positiva entre T3L e HOMA-IR ($r = 0,30$; $p = 0,04$) e uma correlação negativa entre T3L e homocisteína ($r = -0,36$; $p = 0,01$), QUICKI ($r = -0,30$; $p = 0,04$) e HISI ($r = -0,30$; $p = 0,04$). Os níveis de T4L correlacionaram-se negativamente com os de anti-TPO ($r = -0,28$; $p = 0,02$).

Conclusão: As inter-relações entre função tiroideia, PCR, perfil lipídico e insulinoresistência traduzem um aumento do risco cardiovascular no hipotiroidismo subclínico por TAI.

CO117. DOENÇA DE GRAVES E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

C. Brandão⁴, C. Neves^{1,4}, C. Esteves^{1,4}, C.C. Dias², M. Pereira¹, L. Delgado^{3,4}, D. Carvalho^{1,4}, J.L. Medina⁴

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Departamento de Ciências da Informação e da Decisão em Saúde; ³Serviço e Laboratório de Imunologia. Centro Hospitalar de São João. ⁴Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Objetivo: Avaliar as inter-relações entre a doença de Graves (DG) e fatores de risco cardiovascular.

Métodos: Analisámos a função tiroideia, anticorpos anti-tiroideos, IMC, índices de insulinoresistência, nomeadamente HOMA-IR, HOMA-B, QUICKI, HISI, WBISI e IGI, e os níveis de colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, ApoA1, ApoB, Lp(a), homocisteína, PCR de alta sensibilidade, ácido fólico e vitamina B12 em 106 doentes com DG, 51 dos quais com hipertiroidismo (grupo 1), com idade média 46 ± 14 anos e IMC $25,97 \pm 4,30$ kg/m², e 55 com eutiroidismo (grupo 2), com idade média 44 ± 16 anos e IMC $25,65 \pm 4,89$ kg/m²;

94% do sexo feminino. Foi realizada uma PTGO (75 g de glicose) e colheitas de sangue venoso de 30 em 30 minutos, durante 2 horas, para determinação da glicose, insulina e peptídeo-C. Na análise estatística utilizaram-se testes de Mann-Whitney e de correlação de Spearman. Os resultados são expressos em média \pm DP. Foram considerados estatisticamente significativos valores bilaterais de $p < 0,05$.

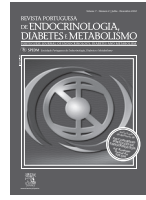
Resultados: Nos doentes com hipertiroidismo, encontramos níveis significativamente superiores de TRAb ($8,3 \pm 10,7$ UI/mL vs $2,3 \pm 4,8$ UI/mL, $p < 0,001$), PCR ($0,83 \pm 1,55$ mg/dL vs $0,28 \pm 0,36$ mg/dL, $p = 0,04$) e ácido fólico ($11,4 \pm 30,8$ ng/mL vs $7,7 \pm 3,6$ ng/mL, $p < 0,01$). Os valores de WBISI foram significativamente inferiores neste grupo ($5,01 \pm 3,21$ vs $6,73 \pm 4,23$, $p = 0,02$). No grupo 1, observou-se uma correlação positiva entre níveis de T3 livre (T3L) e Lp(a) ($r = 0,40$, $p = 0,01$), vitamina B12 ($r = 0,34$, $p = 0,03$) e HOMA-IR ($r = 0,38$, $p = 0,02$); os níveis de T3L correlacionaram-se negativamente com QUICKI ($r = -0,38$, $p = 0,02$) e HISI ($r = -0,38$, $p = 0,02$). Foi também observada uma correlação negativa entre níveis de TSH e TRAb ($r = -0,32$, $p = 0,02$). No grupo 2, observou-se uma correlação positiva entre níveis de TSH e WBISI ($r = 0,29$, $p < 0,05$) e uma correlação negativa entre os níveis de T3L e vitamina B12 ($r = -0,36$, $p = 0,01$).

Conclusão: As inter-relações entre a função tiroideia, insulinoresistência e PCR traduzem aumento do risco cardiovascular no hipertiroidismo por doença de Graves.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



POSTERS

XIV Congresso Português de Endocrinologia/64ª Reunião Anual da SPEDM

Porto, 24 a 27 de Janeiro de 2013

P01. DIABETES MELLITUS TIPO 1 E ANOREXIA NERVOSA NA GRAVIDEZ: UMA ASSOCIAÇÃO PERIGOSA

C. Moreno¹, L. Ruas¹, S. Paiva¹, L. Barros¹, D. Rodrigues¹, E. Marta², M. Alves¹, S. Gouveia¹, J. Saraiva¹, D. Guelho¹, P. Moura², M. Carvalheiro¹, F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Obstetrícia. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. HUC. E.P.E.

Introdução: A prevalência de anorexia nervosa (AN) é superior nas mulheres jovens com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) devido à constante preocupação com porções alimentares e pelo facto da restrição de hidratos de carbono proporcionar omissão de administrações de insulina. Ambas as patologias se associam a gravidez de risco, com um efeito sinérgico em várias complicações obstétricas e neonatais.

Caso clínico: Descreve-se o caso de uma grávida de 33 anos, GIP0, IG = 16 semanas, com DM1 há 19 anos, internada por cetoacidose diabética em contexto de recusa alimentar. Desde a confirmação da gravidez a doente teria iniciado comportamentos purgativos e restritivos, humor deprimido e má adesão terapêutica com labilidade glicémica e uma perda ponderal de 16,7 Kg desde o início da gestação. Antecedentes pessoais de AN diagnosticada aos 28 anos, em remissão desde os 31 anos. Tinha também DM1 com mau controlo metabólico persistente, associada a múltiplas complicações microvasculares (retinopatia diabética não proliferativa bilateral, IRC classe III por nefropatia diabética, polineuropatia diabética sensitivo-motora), mas com franca melhoria sob insulino-terapia intensiva com perfusão subcutânea contínua de insulina, que proporcionou uma gestação planeada e vigiada. Ao exame objetivo às 16 semanas: peso 49,3 Kg, estatura 160 cm, IMC 19,1 Kg/m². Analiticamente Hb 8,1 g/dL (11,5-15,5), pH 7,29 (7,35-7,45), K⁺ 3,1 mmol/L (3,5-5,1 mmol/L). Ecografia fetal do 1ºT sem alterações. No internamento, iniciou insulino-terapia em perfusão endovenosa, fluidoterapia, alimentação por sonda nasogástrica com 1.440 Kcal/dia, terapêutica antidepressiva e psicoterapia em sessões diárias. Sob orientação de equipa multidisciplinar houve reabilitação das complicações médicas e psiquiátricas, alta às 22 semanas de gestação. A referir como complicação obstétrica pré-eclampsia que motivou um parto distócico pré-termo, RN com 2.465 g, índice Apgar 8/9/10, sem malformações fetais.

Discussão: O presente caso ilustra a dificuldade no tratamento da descompensação metabólica da DM1 na gravidez, quando está associada patologia psiquiátrica. A correção do quadro implica uma abordagem multidisciplinar, com a finalidade de minimizar as complicações maternas e morbidade perinatal.

P02. DIABETES PÓS- PANCREATECTOMIA, BOMBA PERFUSORA DE INSULINA E GRAVIDEZ: CASO CLÍNICO

S. Paiva¹, L. Ruas¹, H. Lopes², C. Batista¹, D. Guelho¹, N. Silva³, A. Pinho⁴, E. Marta², P. Moura², M. Carvalheiro¹, F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Obstetrícia; ³Serviço de Medicina B; ⁴Serviço de Cirurgia B. Centro Hospitalar Universitário de Coimbra. EPE.

Introdução: A terapêutica com bomba de perfusão de insulina subcutânea (BPIS) permite uma terapêutica mais fisiológica da diabetes, indicada na gravidez dados os objectivos glicémicos mais restritivos.

Caso clínico: Doente de 33 anos, submetida em 2005 a duodenopancreatectomia corpo-caudal por tumor neuroendócrino do pâncreas. No pós-operatório imediato iniciou hiperglicémia, pelo que foi medicada com esquema intensivo de insulina. Foi submetida a duas laparotomias por oclusão intestinal pós cirúrgica, complicadas de bridas e aderências abdominais. Elevação permanente da enzimologia hepática, tendo sido excuídas causas infecciosas, tumorais, autoimunes e litiásicas. Em 2010 por autocontrolo muito lábil, com hipoglicémia severas sem sinais de alarme, foi iniciada BPIS, com diminuição dos episódios de hipoglicémia grave. Gravidez não planeada em 2011, com bom controlo metabólico (A1c 1º trimestre 6,3%, 2º trimestre 5,8%, 3º trimestre 6,5%), sem registo de hipoglicémias severas. Normalização da enzimologia hepática no terceiro trimestre da gravidez. Parto por via vaginal às 38 semanas, peso: 3.466 g, sexo feminino, Apgar 9/10. Agravamento da enzimologia hepática no puerpério.

Discussão: A utilização de BPIS permitiu um controlo metabólico adequado durante a gravidez, fundamental para evitar a macrossomia e desta forma diminuir a possibilidade de cesareana. Neste caso este procedimento deveria ser evitado dados os antecedentes cirúrgicos graves.

P03. DIABETES E CONDUÇÃO: O QUE PENSAM OS NOSSOS DOENTES?

C. Moniz, R. Ferreira, F. Serra, C. Vasconcelos, M. Saraiva

Hospital de Egas Moniz. CHLO-EPE. Lisboa.

Introdução: O tema das condições médicas e da habilitação para a condução tem ganho uma importância crescente na nossa sociedade, com regras estritas para os condutores. A Diabetes Mellitus (DM) é uma das patologias associadas ao aumento do risco de acidentes. Neste estudo o objetivo foi avaliar os conhecimentos dos diabéticos sobre as recomendações para a condução.

Métodos: Foi aplicado um questionário anónimo, de auto preenchimento, aos doentes diabéticos condutores observados no nosso centro durante 8 semanas.

Resultados: Foram inquiridos 93 indivíduos, 68,8% do sexo masculino e 31,2% do sexo feminino. A média de idade foi de $59 \pm 14,4$ anos. 15 doentes tinham diabetes tipo 1 e 78 tipo 2. A média de duração de diabetes foi $13,35 \pm 10,04$ anos. 29,1% estava medicado apenas com Insulina, 46,2% com antidiabéticos orais e 24,7% com terapêutica mista. Quando questionados se o médico já tinha abordado o tema DM e Condução apenas 21,5% respondeu afirmativamente. 69,9% dos doentes considerou não haver risco em conduzir sendo diabético. Relativamente ao cumprimento de medidas preventivas 64,5% afirmou ter uma fonte de açúcar na sua viatura, contudo 29% nunca testa a glicemia capilar (GC) antes de iniciar a condução. A maioria (47,3%) considera ser seguro conduzir até um valor de GC de 60 mg/dl. Oito doentes, 3 com DM 1 e 5 com DM 2, referiram ter tido um episódio de hipoglicemia durante a condução, mas apenas um relacionou a hipoglicemia com um acidente.

Conclusão: Concluímos que há falta de conhecimento por parte dos doentes sobre a diabetes e a condução, quer em termos de riscos quer nas medidas preventivas necessárias a uma condução segura. Parece-nos que para este facto contribui a pouca informação fornecida pelos médicos.

P04. DIABETES MELLITUS TIPO 2: ABCESSO CUTÂNEO FRONTAL E CETOACIDOSE

D. Guelho, D. Rodrigues, S. Paiva, I. Paiva, M. Alves, S. Gouveia, J. Saraiva, C. Moreno, M. Carvalheiro, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. E.P.E.

Introdução: A diabetes mellitus pode aumentar a predisposição para o desenvolvimento de intercorrências infecciosas. O doente com diabetes e mau controlo metabólico agrega inúmeros factores de risco individuais que, através de uma acção local ou sistémica, contribuem para o aparecimento e para uma maior complexidade do tipo de infecção desenvolvida.

Caso clínico: Doente do sexo feminino, com 71 anos, como diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada há 7 anos, sob terapêutica antidiabética oral. Observada no SU em Abril de 2012 após traumatismo crânio-encefálico com necessidade de sutura de ferida inciso-contusa na região frontal. Teve alta após exclusão tomográfica de lesões pós-traumáticas agudas; regressou ao SU uma semana depois com queixas de prostração e desorientação. Á admissão apresentava-se confusa mas obedecendo a ordens simples, polipneica, taquicárdica, com área de sutura muito dolorosa, com flutuação e exuberante edema eritematoso circundante. O estudo complementar revelou cetoacidose grave (pH: 7,06, HCO_3^- : 4,9 mmol/L, Lact: 1,58 mmol/L, cetonémia: 3,1 mmol/l), glicemia: 803 mg/dl, leucócitos: $19,6 \times 10^9/L$ e PCR: 31,69 mg/dl. Foi instituída perfusão endovenosa de insulina,

correção hidro-electrolítica e incisão percutânea com drenagem de conteúdo purulento de loca abcedada. Ficou internada no serviço de Endocrinologia sob terapêutica antibiótica de largo espectro e insulino terapia intensiva. O restante estudo complementar revelou: IMC de 31 kg/m^2 , HbA1C: 13,3%, Ac. anti-GAD65: negativo, peptídeo C: 0,4 ng/ml. Repetiu TC-CE: sobreponível à anterior. Manteve drenagem purulenta até ao 19º dia de internamento, apesar da melhoria no controlo clínico e bioquímico. Alta ao 23º dia com seguimento em consulta de diabetologia e de retinopatia diabética.

Discussão: A abordagem de doentes diabéticos com lesões condicionantes de perda da integridade cutânea deve incluir medidas terapêuticas adicionais, nomeadamente instituição de antibioterapia empírica e optimização do controlo glicémico, de forma a evitar o desenvolvimento de complicações graves. A cetoacidose é uma complicação comum em doentes diabéticos tipo 1, mas também pode ocorrer em doentes com diabetes tipo 2 em situações de stress major.

P05. QUANDO A HIPERGLICEMIA É PROTECTORA... A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

M. Almeida Ferreira, F. Santos, S. Garrido, T. Pereira, S. Santos, B. Brochado, A.R. Caldas, A. Giestas, A. Carvalho, C. Freitas, A. Guimas, C. Amaral, R. Faria

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Serviço de Medicina. Hospital de Santo António. Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: A Doença de McArdle (Glicogenose tipo V) é a miopatia metabólica mais frequente (prevalência de 1:100.000 pessoas). É autossómica recessiva, causada por mutações no gene da miofosforilase (11q13), que a torna inactiva, impossibilitando a mobilização do glicogénio das reservas. Apresenta-se geralmente na adolescência ou início da idade adulta com intolerância ao exercício, mialgias, rigidez e mioglobinúria. Os sintomas podem passar despercebidos. O diagnóstico é confirmado por biópsia muscular. O tratamento assenta numa dieta com 40% de carboidratos, exercício aeróbio moderado, suplementação com creatina, inibidores da ECA e vitamina B6.

Caso clínico: Homem de 60 anos, com síndrome metabólica (obesidade grau I, hipertensão arterial, dislipidemia sob estatina, diabetes mellitus tipo 2 desde os 30 anos e insulino tratado desde os 45, com mau controlo: HbA1c = 9,3%). Após internamento por pé diabético infectado, optimizou-se a terapêutica insulínica, melhorando-se o perfil glicémico. Desde então objectivou-se rabdomiólise assintomática e recidivante (sem fraqueza muscular proximal), com agravamento da função renal, necessidade de internamentos para fluidoterapia, culminando em necessidade de hemodialise temporariamente. Suspendeu-se a estatina, sem melhoria. Estudo imunológico e viral negativos. A electromiografia evidenciou polineuropatia sensitivo-motora mista, sem miopatia. A RM muscular não mostrou alterações em repouso. A suspeita de glicogenose levou à flexibilização dos objectivos glicémicos (200-300 mg/dL). Houve melhoria drástica da rabdomiólise (CK 12.000-> 200 UI/mL) e da função renal (sem novos internamentos ou necessidade de diálise). A biópsia muscular confirmou ausência de actividade da miofosforilase e fibras em necrose, sem vasculite ou inflamação.

Discussão: Esta doença rara coloca dificuldades no tratamento de alguns doentes, como é o caso dos diabéticos. A tentativa de manter um controlo metabólico ideal agrava as manifestações da doença, podendo colocar a sua vida em risco. Assim, é necessário criar um equilíbrio difícil, que o proteja dessas manifestações, minimizando o mais possível o risco de complicações agudas e crónicas da diabetes.

P06. TRANSIÇÃO DE TERAPÊUTICA COM MÚLTIPLAS INJECCÕES PARA SISTEMAS DE INFUSÃO CONTÍNUA. REDUÇÃO DA DOSE TOTAL DIÁRIA DE INSULINA

S. Belo^{1,2}, C. Neves^{1,2}, C. Esteves^{1,2}, C. Antelo^{1,2}, D. Carvalho^{1,2}

¹Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar de S. João. ²Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Introdução: O tratamento intensivo da diabetes mellitus tipo 1 pode ser atingido com esquema de múltiplas injeções ou por meio de sistemas de infusão contínua de insulina (SICI). A transição da terapêutica convencional para SICI requer a redução, em cerca de 20%, da dose total diária de insulina (DTDI).

Objetivo: Determinar a percentagem de redução na DTDI necessária aquando da colocação de SICI.

Métodos: Doentes com SICI foram avaliados antes da colocação, imediatamente após e antes da alta hospitalar. Foram recolhidos dados relativos à DTDI, parâmetros demográficos e antropométricos. Foi utilizado o teste t, para amostras independentes e emparelhadas, na análise estatística.

Resultados: Foram estudados 50 doentes (34% sexo masculino) com idade média de $32,4 \pm 10,3$ anos, duração de diabetes $15,4 \pm 9,2$ anos, peso $71,6 \pm 11,3$ Kg e níveis de A1c de $7,8 \pm 1,5\%$. A DTDI antes da colocação de SICI foi de $54,3 \pm 15,6$ UI. A DTDI, $44,1 \pm 12,4$ UI, aquando da colocação do SICI foi calculada com base na redução de 20% prevista (19,0%). Não foram encontradas diferenças entre a DTDI inicial e a DTDI aquando da alta hospitalar ($44,1 \pm 12,8$ UI, $p = 0,968$), no entanto, 40% dos doentes apresentaram uma variação negativa ($46,0 \pm 13,7$ vs $38,5 \pm 12,0$ UI, $p < 0,001$) e 36% uma variação positiva ($40,7 \pm 10,3$ vs $49,0 \pm 12,6$ UI, $p = 0,001$) na DTDI. Os doentes com variação negativa na DTDI apresentam tendência para níveis de A1c ($7,9 \pm 1,2$ vs $7,6 \pm 1,5\%$), peso ($76,9 \pm 13,5$ vs $69,0 \pm 8,9$) e tempo de evolução de diabetes ($17,0 \pm 10,2$ vs $15,3 \pm 8,1$ anos) mais elevados que doentes com variação positiva no entanto sem significado estatístico.

Conclusão: Aquando da colocação de SICI é necessário ter em consideração uma redução de cerca de 20% na DTDI, contudo é também importante identificar factores que possam sugerir necessidade de reduções superiores.

P07. MODY TIPO 3: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

E. Lau^{1,2}, P. Freitas^{1,2}, M.J. Matos^{1,2}, D. Carvalho^{1,2}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar de São João EPE. ²Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Introdução: A Diabetes Mellitus (DM) tipo MODY ("Maturity onset diabetes of young") é um grupo heterogéneo de diabetes, de transmissão autossómica dominante, caracterizada por defeitos na secreção de insulina e que se desenvolve em crianças, adolescentes ou adultos jovens. Cada subtipo de MODY possui características particulares no diagnóstico, tendência a complicações crónicas, défice de secreção de insulina, fisiopatologia e magnitude da hiperglicemia. Os subtipos mais frequentes são o tipo 2 (25-50% dos casos), causado por mutações no gene glicocinase e o tipo 3 (18-20%), causado por variantes no gene HNF1 α A (factor nuclear dos hepatócitos 1 α).

Caso clínico: Sexo masculino, raça caucasiana, 37^a, filho de pais não consanguíneos. Foi efectuado o diagnóstico de DM aos 27^a, em contexto de análises de rotina. Anticorpos anti-GAD e anti-insulina

negativos. Sem história de complicações micro ou macrovasculares e sem outros antecedentes patológicos relevantes, A1c atual de 6,2% sob vildagliptina/metformina 50/1.000 mg, 2id. História familiar de DM: Pai e avô paterno. Pai com 60a. diagnóstico de DM a os 18^a. de idade, sob antidiabéticos orais durante os 2 primeiros anos e posteriormente insulino terapia. Actualmente com A1c de 7%, sob detemir 10 U à ceia e insulina aspártica, antes das principais refeições (3 + 4 + 3 + 3 UI). Avô paterno, já falecido, também apresentava história de DM, sob insulino terapia. O estudo genético do probando, que revelou heterozigotia da variante c.599G > A no exão 3 do gene HNF1 α , de significado indeterminado. A confirmação da mesma variante no Pai, permitiu concluir tratar-se de uma mutação, com tradução no fenótipo clínico de MODY.

Discussão: O estudo genético confirmou o diagnóstico. Realça-se a importância de averiguar a história familiar, na suspeição e na realização do diagnóstico, tendo em conta que a herança da mutação está associada a um risco superior a 95% de desenvolver diabetes e que diferentes tipos de MODY estão associados a diferente gravidade.

P08. ETIOLOGIA DA DIABETES MELLITUS, NEM SEMPRE UMA RESPOSTA ÓBVIA...

M. Marcelino, A. Domingues, J. Silva, V. Santos, J. Jácome de Castro

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital das Forças Armadas.

Introdução: A Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 representa cerca de 90% de todas as causas de Diabetes, a DM tipo 1 cerca de 5-10%, sendo o restante consequência de outras causas. Causas monogénicas da DM tipo 2 (ex, MODY e LADA) constituem uma pequena fracção dos casos. Na prática clínica, o diagnóstico etiológico da Diabetes nem sempre é óbvio.

Caso clínico: Homem, 66 anos de idade, seguido no nosso Serviço desde 2006, por DM. Diabetes diagnosticada aos 60 anos de idade, com um IMC 16,4 Kg/m². Antecedentes pessoais de HTA, dislipidemia, doença cerebro-vascular e tiroidite linfocítica crónica. Antecedentes familiares: 7 familiares com DM (mãe, avô e tia-avô materna, tia materna, primo 1^o grau e 2 primos em 2^o grau). À exceção do primo 1^o grau, todos os familiares eram magros, com aparecimento da doença após os 50 anos. Fácil controlo metabólico com antidiabéticos orais (ADO) nos primeiros 6 meses, mas com rápida deterioração nos 12 meses seguintes. Em Nov2007, dado o baixo IMC do doente e a rápida deterioração do controlo metabólico, faz-se estudo de DM auto-imune/secundária. Analiticamente, auto-imunidade: IA2, ICA e anti-GAD negativos. AC anti-insulina positivos (prévios à insulino terapia); cortisol urinário 2x normal; cortisol plasmático e PSD normais. Imagiologicamente, TC abdominal: Pâncreas atrofico, sem evidência de lesões. SR sem alterações. Inicia insulino terapia 18 meses após o diagnóstico. Até à data, sem evidência de lesões de órgão-alvo. Desde 2010, em esquema de Contagem de Hidratos de Carbono com razoável controlo metabólico (HbA1c 7,9%). Em Fev 2012, inicia quadro clínico de hipertiroidismo, com confirmação do diagnóstico de Doença de Graves (TRAbs positivos e cintigrafia sugestiva de D. Graves) em Maio 2012, ficando medicado com metimazol.

Discussão: Estamos perante um caso atípico de Diabetes, que etiologicamente nos levanta dúvidas. Será esta uma DM tipo 2? Dada a história de auto-imunidade do doente, poder-se-ia pensar num LADA? Dada a história familiar dever-se-ia pensar numa forma tipo MODY mas em idade mais avançada? Justificar-se-ia fazer um estudo genético?

P09. A IMPORTÂNCIA DA ABORDAGEM NÃO-FARMACOLÓGICA DA DIABETES MELLITUS TIPO 2 NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

L. Sierra Martínez, R. Martínez Fuerte

Gerencia de Atención Primaria. Valladolid-Este. España.

Objetivo: Saber a Educação para a Saúde (EPS) através de palestras para grupos que receberam doentes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) controlados em Atenção Primária (AP) à Saúde a fim de melhorar a sua auto-cuidado para fornecer um abrangente e contínuo de saúde.

Métodos: Os autores realizaram um estudo descritivo transversal aplicado a uma seleção dos doentes (n = 104; 52 homens (H), 52 mulheres (M)) escolhidos por amostragem, probabilidade não-consecutiva, entre os doentes diabéticos tipo 2 que afluíram para a nossa consulta incluída no serviço de cuidado de pacientes diabéticos do portfólio de serviços de atenção primária de Sacyl. Realizá-las um encuesta que inclui a questão tem frequentado um curso ou atividade de grupo, no seu centro de saúde, onde ensinaram a gerir a sua diabetes?: não, sim.. Em caso afirmativo, quanto tempo faz que você assistiu a última vez?. Os dados são coletados em uma planilha do Excel e são analisados usando o SPSS 9.0 para Windows.

Resultados: 1. Idade dos doentes DM2: 90-95a (1H, 0M), 85-90a (1H, 2M), 80-85a (7H, 5M), 75-80a (7H, 7M), 70-75a (4H, 11M), 65-70a (10H, 10M), 60-65a (16H, 9M), 55-60a (2H, 3M), 50-55a (4H, 5M). 2. Frequentou o curso EPS?: Não: 87,5% (91 DM2, 49H, 42M). Sim: 10,6% (11 DM2, 3H, 8M). Não sei, não respondeu: 1,9% (2 DM2, 0H, 2M). 3. Quanto tempo faz que você assistiu a última vez?: 1 a 4 anos: 45,46%. 5 a 9 anos: 27,27%. 10 a 15 anos: 27,27%.

Conclusão: Resultando em Sim/Não, de receber cursos EPS, tem o valor de 1/8, ou seja, em percentual muito baixo de doentes com DM2 tem sido educado para gerir a sua diabetes, e destes cerca de 50% dos doentes receberam cursos EPS para mais de 5 anos. Portanto, é urgente a implementação de um plano para melhorar EPS para dar a resposta para os aspectos físicos, psicológicos e sociais de doentes com DM2 controlados em AP à Saúde.

P10. PREVENÇÃO DA RETINOPATIA EM DOENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 CONTROLADOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE EM CASTILLA Y LEÓN (SACYL)

L. Sierra Martínez, R. Martínez Fuerte

Gerencia de Atención Primaria. Valladolid-Este. España.

Objetivo: Para saber o grau de cumprimento do controle do fundus em pacientes com Diabetes tipo 2 (DM2) controlados em cuidados primários de saúde a fim de proporcionar um cuidado abrangente e contínuo.

Métodos: os autores realizaram um estudo descritivo transversal aplicado a uma seleção dos doentes DM2 (n = 104; 52 homens (H), 52 mulheres (M)) escolhidos por amostragem não probabilística consecutiva entre tipo 2 doentes diabéticos que afluíram para a nossa consulta incluída nos cuidados de serviço para diabéticos do portfólio de serviços de atenção primária de Sacyl. Realizada avaliação de como frequentemente você realizar ou é enviado para o oftalmologista para fazer o fundo de olho. Os dados são coletados em uma planilha do Excel e são analisados usando o SPSS 9.0 para Windows.

Resultados: 1. Idade dos doentes DM2: 90-95a (1H, 0M), 85-90a (1H, 2M), 80-85a (7H, 5M), 75-80a (7H, 7M), 70-75a (4H, 11M), 65-70a (10H, 10M), 60-65a (16H, 9M), 55-60a (2H, 3M), 50-55a (4H, 5M). 2. No caso das complicações da retinopatia diabética: 1,9% homens e 1,9% mulheres. 3. Realização do fundo de olho: Sim: 52% (54 DM2, 31 H, 13 M). Não: 48% (50 DM2, 21H, 29M). 4. A frequência do fundo

de Olho: a cada 6 meses: 9,3%; a cada ano: 59,2%, a cada dois anos 22,2%, a cada 5 anos de 9,3%.

Conclusão: Concluiu-se que aproximadamente 4% dos doentes têm diabéticos retinopatia, sendo apenas a metade dos doentes controlados fundo de olho e estes apenas metade lá é o controle de cada ano. Portanto, deve implementar uma melhoria do plano de assistência que inclui a realização do controle de fundo de olho para todos os nossos doentes para responder à necessidade de prevenção, promoção, cura e reabilitação da retinopatia diabética de consulta de cuidados de saúde primários

P11. DISLIPIDEMIA EM DOENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 CONTROLADOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE EM CASTILLA Y LEÓN (SACYL)

L. Sierra Martínez, R. Martínez Fuerte

Gerencia de Atención Primaria. Valladolid-Este. España.

Objetivo: Para avaliar os parâmetros lipídicos laboratoriais apresentados pelos pacientes com diabetes tipo 2 controlados na Atenção Primária à Saúde, para prestar atendimento integral e continuado a diminuir o risco cardiovascular.

Métodos: Os autores realizaram um estudo descritivo transversal aplicado a uma seleção dos doentes (n = 104; 52 homens (H) e 52 mulheres (M)) escolhidos por amostragem, probabilidade não-consecutiva, entre os pacientes diabéticos tipo 2 que afluíram para a nossa consulta incluída no serviço de cuidado de doentes diabéticos do portfólio de serviços de atenção primária de Sacyl e avalia os parâmetros do perfil lipídico: Colesterol total (CT), HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicérides. Os dados são coletados em uma planilha do Excel e são analisados usando o SPSS 9.0 para Windows.

Resultados: 1. Idade dos doentes DM2: 90-95a (1H, 0M), 85-90a (1H, 2M), 80-85a (7H, 5M), 75-80a (7H, 7M), 70-75a (4H, 11M), 65-70a (10H, 10M), 60-65a (16H, 9M), 55-60a (2H, 3M), 50-55a (4H, 5M). 2. CT < 185 mg/dl: 46 DM2 (44%, 25H, 21M), > 230 mg/dl: 17 DM2 (16%, 4H, 13M). 3. HDL-colesterol: > 40 mg/dl: 75 DM2 (72%, 30H, 45H). < 35 mg/dl: 15 DM2 (14%, 13H, 2M). 4. LDL-colesterol: 70 mg/dl: 8 DM2 (8%, 4H, 4M); 70-100 mg/dl: 26 DM2 (25%, 16H, 10M); > 130 mg/dl: 36 DM2 (34%, 14H, 22M). 5. TG < 150 mg/dl: 69 DM2 (66%, 34H, 35M), > 200 mg/dl: 9 DM2 (6,6%, 7H, 2M).

Conclusão: Concluiu-se que apenas 44% dos nossos doentes DM2 apresentam Col T < 185 mg/dl, com HDL < 35 mg/dl em 14% e LDL > 130 mg/dl em 34% dos casos, apenas 8% têm LDL < 70 mg/dl, que é objetivo a recomendação do tratamento em pacientes DM2 (muito alto risco cardiovascular) de acordo com o guia para a gestão da farmacoterapia de 2011 ESC/EAS (Sociedade de Cardiologia Europeu Atheroembolic Sociedade Europeia). Portanto, deve implementar um plano de saúde melhora com a intensificação das intervenções do inquérito AP para alcançar os objetivos de controle do perfil lipídico em doentes com diabetes tipo 2 controlados em cuidados de saúde primários que irá melhorar o seu risco cardiovascular.

P12. IMPACTO DA SOMATROPINA NA QUALIDADE DE VIDA DOS SOBREVIVENTES ONCOLÓGICOS

S. Mendonça, A. Braga, C. Carrola, P. Marques, M.C. Pereira

Consulta de Endocrinologia de Reabilitação. Serviço de Endocrinologia do IPOFG. Lx.EPE.

Introdução: São conhecidos e estão descritos, os diversos efeitos benéficos da Somatropina a nível físico e psico-cognitivo, na população em geral. Há vários trabalhos que demonstram uma clara melhoria da qualidade de vida nos pacientes tratados. Quisemos

perceber, se nos doentes oncológicos – atendendo à enorme carga de sofrimento e debilidade a que a doença os conduziu – apresentariam a mesma resposta.

Métodos: Numa análise retrospectiva, seleccionámos 69 doentes, tratados com Somatropina, com início entre as idades dos 8 e os 16 anos, sendo que na parcela dos 11 aos 13 se localizavam 52,5% dos doentes. Seleccionámos um teste de inquérito de qualidade de vida – PedsQL – que avalia as seguintes áreas: saúde e actividades diárias (A); actividades escolares (B); o relacionamento com os outros (C) e os sentimentos (D). Cada grupo continha 5 a 7 perguntas e foram respondidas para os períodos antes e após seis meses de tratamento. Enviámos os inquéritos para as residências dos doentes acompanhados dos respectivos consentimentos informados.

Resultados: Dos 69 inquéritos, apenas foram recebidos 46. Destes, 6 foram eliminados por conterem respostas imprecisas ou incompletas. Em todos os grupos e em todas as respostas, houve uma clara melhoria no período pós-terapêutica. Aplicámos o teste χ^2 de Pearson para avaliar cada uma das perguntas e apenas encontramos significância estatística na pergunta referente à capacidade de correr, com $p < 0,005$.

Conclusão: Apesar de ser o primeiro trabalho nesta matéria realizado entre nós e reconhecendo a pequena dimensão da amostra, fica muito claro que os doentes que sobreviveram a uma doença oncológica melhoram as suas capacidades físicas e cognitivas com a utilização da Somatropina. Acreditamos que o avolumar da amostra nos forneça mais significados estatísticos. A melhoria tendencial em todas as áreas inquiridas deverá ser mais um motivo para a administração da Somatropina em doentes insuficientes e com história prévia de doença oncológica.

P13. LIPODISTROFIA FAMILIAR PARCIAL TIPO DUNNIGAN – CASO CLÍNICO

S. Belo^{1,3}, A. Magalhães^{1,3}, C. Gâmbua², P. Freitas^{1,3}, D. Carvalho^{1,3}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Ginecologia. Centro Hospitalar de S. João. ³Faculdade de Medicina, Universidade do Porto.

Introdução: A lipodistrofia parcial familiar tipo Dunnigan (LPGD), é uma doença autossómica dominante resultante de uma mutação missense, heterozigótica, do gene da lamina A/C (LMNA). É caracterizada por perda de gordura subcutânea ao nível das extremidades e tronco e deposição em excesso no queixo e área supraclavicular. A resistência à insulina, baixos níveis de leptina e dislipidemia são alterações metabólicas associadas.

Caso clínico: Mulher, 24 anos, história de pancreatite aguda (primeiro episódio em 2007, complicada com trombose da veia mesentérica superior), dislipidemia, diagnosticada em 2007, e diabetes, diagnosticada em 2009, inicialmente classificada como secundária a pancreatite. Em agosto de 2011 foi observada em consulta de Patologia Endócrina da Gravidez por diabetes (sete semanas de gravidez). Ao exame apresentava diminuição da gordura subcutânea nas extremidades e tronco e aumento da gordura no queixo, peso 58 kg. Encontrava-se medicada com insulina (dose total 106 U), heparina e óleo de salmão. Apresentava bom controlo glicémico, triglicéridos (TG) 1.566 mg/dL (< 150 mg/dL) e anticorpos anti-GAD positivos. Perante a suspeita de lipodistrofia do tipo Dunnigan foi solicitado estudo genético. Em setembro de 2011 foi admitida no serviço de urgência por pancreatite aguda – triglicéridos 9975mg/dL. Verificada descida dos TG com pausa alimentar. Teve alta medicada com fenofibrato. Em outubro, por apresentar níveis de TG de 3.000 mg/mL foi proposto internamento para controlo metabólico. Iniciou terapêutica concomitante com ácidos gordos poliinsaturados ômega-3 e suplementos hiperproteicos, após a qual os níveis de TG se mantiveram entre

1.000-2.000 mg/dL. O estudo genético revelou presença de mutação c.1444C > T (p.Arg482Trp) do gene LMNA. O parto decorreu sem intercorrências, tendo o recém-nascido sido orientado para estudo posterior. Encontra-se em estudo a mãe da doente, a única familiar com alterações sugestivas de doença.

Discussão: É importante reconhecer as características clínicas da LPGD dadas as consequências potencialmente graves. Estes doentes poderão beneficiar de terapêutica com leptina.

P14. CASUÍSTICA DA PATOLOGIA ENDÓCRINA NA ENFERMARIA DA MEDICINA INTERNA

A. Martins¹, C. Albino², C.M. Costa², A. Gomes¹, J.M. Martins¹, S. Vale¹, B. Nogueira², I. Carmo¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Medicina 1B. Hospital de Santa Maria.

Introdução: As doenças endócrinas são extremamente frequentes na população em geral. O objectivo do presente estudo foi a avaliar a prevalência deste grupo de patologia em doentes internados num serviço de Medicina Interna de um Hospital Central.

Métodos: Foi efectuada a análise retrospectiva do ficheiro de altas clínicas de um único assistente hospitalar do serviço de Medicina 1B do Hospital de Santa Maria no período entre 1 de Janeiro de 2012 e 31 de Dezembro de 2012.

Resultados: Os resultados preliminares referem-se aos primeiros 8 meses do estudo e avaliaram um total de 184 doentes (dos quais 40% homens), com idades compreendidas entre os 28 e 99 anos (média: 75 anos, mediana: 78 anos). Quarenta e nove por cento dos doentes ($n = 90$) apresentaram pelo menos uma doença endócrina. A patologia mais frequente foi a diabetes (em 29% dos envolvidos, $n = 53$). Apenas 4 dos diabéticos eram insulino-tratados. Os distúrbios do metabolismo dos lípidos foram objectivados em 24% do total de doentes observados ($n = 44$). A patologia tiroideia foi documentada em 7% ($n = 13$), a maioria ($n = 12$) hipotiroidismo. Um dos doentes apresentou 4 patologias endócrinas simultaneamente. Em dois casos o motivo de internamento prendeu-se com a descompensação de patologia endócrina.

Conclusão: A patologia endócrina é ainda mais frequente na população de doentes internados em meio hospitalar que na população em geral, facto que se prende sobretudo com a faixa etária admitida predominantemente no último grupo. A patologia endócrina pode ser a origem de comorbilidades (como as doenças cardiovasculares), da mesma forma que outros tipos de patologia aguda podem descompensar patologia endócrina controlada.

P15. SÍNDROME MEN-2A E GRAVIDEZ: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

J. Sampaio, I. Sarmento Gonçalves, S. Malafaia, R.M. Príncipe, A. Sá Couto, P. Tiago Silva

Unidade Local de Saúde de Matosinhos.

Introdução: O Síndrome da Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2 (MEN-2A) caracteriza-se pela presença de neoplasia medular da tiroide, feocromocitoma e hiperplasia primária das paratiróides. É uma patologia autossómica dominante com uma prevalência estimada de 1:30.000. O feocromocitoma durante a gestação está associado a elevada taxa de mortalidade materna e fetal. O seguinte caso descreve uma gravidez complicada por Síndrome de MEN-2A, ilustrando a importância do seu diagnóstico e adequada abordagem.

Caso clínico: Paciente do sexo feminino, 30 anos. Diagnosticada com feocromocitoma bilateral, no contexto de crise hipertensiva, carcinoma medular da tiroide e adenoma paratiroideu. Estudo

genético positivo para mutação do proto-oncogene RET (C634W) no exão 11, compatível com diagnóstico de Síndrome MEN-2A. Submetida a laparoscopia para tentativa de adrenalectomia bilateral que só foi possível à direita por graves complicações anestésicas. Posteriormente submetida a tireoidectomia total e paratiroidectomia direita superior. Diagnóstico posterior de microcarcinoma medular da tireoide em três familiares de primeiro grau. Engravidou espontaneamente duas vezes após o diagnóstico, de forma não planeada, tendo as gravidezes decorrido sem alterações dos padrões tensionais, registando-se apenas em ambas quadro de colestatose intra-hepática da gravidez. Partos programados por cesariana no termo da gravidez, após bloqueio alfa-adrenérgico com fenoxibenzamina. Recém-nascidos saudáveis referenciados a consulta de Genética.

Discussão: O seguimento de doentes com feocromocitoma, em especial durante a gravidez, é complexa e requer uma abordagem multidisciplinar, sendo que este caso ilustra a importância de uma adequada vigilância pré-natal. O diagnóstico desta patologia encontra-se muitas vezes dificultado quer pela sobreposição de quadros clínicos quer pelas alterações fisiológicas inerentes à gestação, pelo que se deve suspeitar desta patologia em determinados contextos hipertensivos associados à gravidez. O diagnóstico ante-parto e a vigilância e tratamento adequados desta patologia durante a gravidez permitiram um declínio progressivo da taxa de mortalidade ao longo dos últimos anos.

P16. ENDOCRINOPATIA EM SÍNDROME DE POEMS

A. Gonçalves, E. Nobre, I. do Carmo

Serviço de Endocrinologia. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

Introdução: O síndrome de POEMS é uma doença multissistémica rara, caracterizada por polineuropatia periférica, discrasia de células plasmáticas monoclonal e um critério menor.

Casos clínicos: Apresentamos dois casos de síndrome de POEMS com endocrinopatia múltipla. *Caso 1:* homem, caucasiano, 72 anos, com quadro clínico associado a polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica grave e síndrome mielodisplásico. A hepatomegalia e disfunção dos eixos das gonadotrofinas, adrenal e metabolismo intermediário permitiu estabelecer o diagnóstico. *Caso 2:* mulher, caucasiana, 48 anos, com quadro clínico dominando pelo síndrome mielodisplásico e sobrecarga de volume extravascular grave. Ao longo do curso da doença (seguimento de cinco anos) apresentou ainda papiledema, fibromas, angiomas e fenómeno de Raynaud. Estavam ainda envolvidos os eixos da prolactina, gonadotrofinas e adrenal. Os defeitos endocrinológicos foram identificados simultânea ou posteriormente aos restantes problemas associados ao síndrome de POEMS, e reverteram ou melhoraram com a terapêutica. A investigação não mostrou evidência de defeitos estruturais ou autoimunidade. Em ambos, o componente monoclonal, envolveu a elevação de cadeias leves I e as calcemias eram normais.

Discussão: O hipogonadismo, hipotireoidismo e alteração do metabolismo intermediário, são mais frequentes nos indivíduos com síndrome de POEMS do que na população geral. A insuficiência supra-renal primária, é mais frequente do que o que se pensava no passado. As cadeias leves λ , encontram-se em mais de 95% dos casos, no entanto, os estudos anatomopatológicos excluem tratar-se de uma doença de deposição. Os exames de autópsia não revelam alterações estruturais e os estudos de autoimunidade são negativos. O tratamento com corticosteroides controla eficazmente a sobrecarga hídrica e polineuropatia, paralelamente, observa-se diminuição dos níveis de VEGF. Na circunstância de neuropatia periférica inexplicada, é essencial que os doentes sejam rastreados com electroforese de proteínas e imunofixação do soro e urina. São necessários estudos no sentido de esclarecer a história natural deste síndrome, em particular no período pós-tratamento.

P17. CONSUMO DE LEITE E DE IOGURTE E PARÂMETROS LIPÍDICOS PLASMÁTICOS EM MULHERES PORTUGUESAS

V. Simões^{1,2}, M. Rui Mascarenhas¹⁻³, A.P. Barbosa¹⁻³, M. Bicho¹, I. do Carmo^{1,3}

¹Centro de Endocrinologia e Metabolismo (Laboratório de Genética). Faculdade de Medicina de Lisboa. ²Unidade de Osteoporose. Clínica de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo de Lisboa. ³Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Universitário de Santa Maria. CHLN-EPE.

Introdução: Fatores de risco para a doença cardiovascular incluem uma alimentação rica em gordura saturada e colesterol, e os níveis séricos lipídicos. Apesar da contribuição dos laticínios para a ingestão total de gordura saturada e colesterol da dieta, alguns estudos sugerem que o seu consumo pode diminuir o risco de doença cardiovascular.

Objetivo: Detectar associações entre a frequência de consumo reportada de leite e de iogurte e os parâmetros séricos lipídicos em mulheres portuguesas.

Métodos: Foram estudadas 52 mulheres, de idade > 30 anos, sem patologias nem medicação associadas a alterações dislipidémicas, cujas frequências de consumo diário de leite e de iogurte foram inquiridas por entrevista no momento da realização do exame de densitometria óssea na CEDML2, e às quais foram doseados o colesterol total, C-HDL, C-LDL e triglicéridos plasmáticos. Foram analisadas as associações através das correlações (Pearson) ajustadas para a idade e o IMC (kg/m²).

Resultados: Não se verificaram associações entre as variáveis em estudo, para o nível de significância $\alpha = 0,05$. Põe-se a hipótese de R não ser mais expressivo pelas características amostrais observadas.

Idade (anos)	50,5 (± 9,9)
IMC (kg/m ²)	26,0 (± 4,2)
Colesterol total (mg/dl)	200,1 (± 35,4)
C-HDL (mg/dl)	61,0 (± 11,6)
C-LDL (mg/dl)	123,0 (± 29,6)
Triglicéridos (mg/dl)	81,0 (± 40,4)
Leite (doses*/dia)	1,1 (± 0,7)
Iogurte (doses*/dia)	0,6 (± 0,6)
Leite e iogurte (doses*/dia)	1,7 (± 0,9)

N = 52. * 1 dose de laticínio = dose que fornece 300 mg cálcio.

Coeficientes de correlação parcial ajustados para Idade e IMC. R Pearson e P values	
IMC (kg/m ²)	Leite
Colesterol total	0,0106; p = 0,942
C-HDL	0,1193; p = 0,409
C-LDL	0,0012; p = 0,993
Triglicéridos	-0,1447; p = 0,316

Conclusão: Os resultados sugerem que o consumo reportado de leite e de iogurte não parece estar associado aos parâmetros séricos lipídicos, nestas mulheres em estudo.

P18. LIPODISTROFIA PARCIAL ADQUIRIDA-BARRAQUER-SIMONS SYNDROME: CASO CLÍNICO

E. Lau^{1,2}, P. Freitas^{1,2}, M.J. Matos^{1,2}, D. Carvalho^{1,2}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar de São João EPE. ²Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Introdução: A lipodistrofia parcial adquirida (LPA) ou síndrome de Barraquer-Simons é uma forma rara de lipodistrofia progressiva. É caracterizada pela perda gradual e simétrica de gordura

subcutânea, iniciando-se geralmente na face, estendendo-se na direção cefalo-caudal para a região cervical, tronco e extremidades superiores e posteriormente para as extremidades inferiores. Inicia-se na adolescência, sendo mais frequente no género feminino. É acompanhada por níveis reduzidos de complemento C3 e pela presença de anticorpos circulantes – factor complemento C3-nefrítico, o que sugere uma etiologia auto-imune. As complicações metabólicas são menos frequentes, comparativamente a outras formas de lipodistrofia.

Caso clínico: Doente do sexo feminino, raça caucasiana, 31 anos de idade, filha de pais saudáveis, não consanguíneos, referenciada ao nosso Hospital por lipodistrofia facial. O período neonatal e desenvolvimento psicomotor decorreram sem intercorrências, tendo tido história de varicela em criança e parotidite aos 15 anos. A menarca foi aos 12 anos de idade. Desde a puberdade, refere perda gradual de gordura facial, sem atingimento de outras regiões. Sem história familiar de lipodistrofia. Ao exame físico constatou-se lipoatrofia facial marcada e hipoplasia mamária bilateral. A glicose em jejum (70 mg/dL), a insulina em jejum (2,7 U/mL), A1C (5,2%) e a prova de tolerância à glicose oral (às 2 horas, glicose plasmática: 96 mg/dL) foram normais. Verificou-se elevação discreta do colesterol LDL (139 mg/dL) e diminuição do colesterol HDL (54 mg/dL). Apresentava níveis séricos de C3 inferiores ao limite inferior do normal [18 (83-177mg/dL)]. Não se observaram alterações no hemograma, bioquímica (incluindo função renal e hepática), IGF1, hormonas sexuais e tiroideias. Conclusão: As características clínicas e bioquímicas da doente sugerem o diagnóstico de LPA. Realçamos a importância do aconselhamento e seguimento destes doentes, dado apresentarem maior risco de glomerulonefrite, nomeadamente membranoproliferativa e de alterações oftalmológicas (drusas). Infelizmente, não é possível reverter a perda de tecido adiposo, pelo que a cirurgia plástica é a única opção terapêutica.

P19. NEUROFIBROMATOSE TIPO 1: NOVA MUTAÇÃO

E. Lau^{1,2}, P. Freitas^{1,2}, C. Sousa³, D. Carvalho^{1,2}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo;

³Medicina Geral e Familiar. Centro Hospitalar de São João EPE.

²Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Introdução: A neurofibromatose tipo 1 é uma doença genética, de transmissão autossómica dominante, provocada por mutações no gene NF1, localizado no cromossoma 17q11.2. Clinicamente pode caracterizar-se por máculas café-au-lait, neurofibromas, nódulos de Lish, glioma óptico, sardas axilares ou inguinais e displasia óssea e aumento da incidência de neoplasias benignas e malignas. Caso clínico: Doente do sexo masculino, 46 anos de idade, raça caucasiana, referenciado à Consulta por obesidade mórbida. Apresentava como antecedentes pessoais de relevo: diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, síndrome de apneia obstrutiva do sono, enfisema pulmonar e insuficiência venosa periférica. Em 2011, foi-lhe efectuado o diagnóstico de carcinoma epidermóide queratinizante da língua. Apresentava história familiar de obesidade (Mãe e 2 irmãos). Ao exame físico constataram-se 10 neurofibromas na região dorsal, máculas tipo café-au-lait (7), a maior com 60 mm, sardas axilares, acantose nigricans nas regiões cervical e axilar e vários nódulos de Lisch em toda a íris de ambos os olhos. Analiticamente apresentava: A1c de 6,2%, colesterol total 121 mg/dl, HDL 45 mg/dL, LDL 118 mg/dl, TG 139 mg/dl, não se observando alterações relevantes no hemograma, bioquímica e estudo endocrinológico efectuado. Foi efectuado estudo genético, que revelou uma mutação c.2088G > A no exão 18 do gene NF1.

Discussão: Este caso clínico pretende demonstrar a importância de um exame físico detalhado na avaliação de um doente, que neste caso permitiu efectuar o diagnóstico de NF1 e a identificação de uma mutação que não tinha sido previamente descrita.

P20. LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR TIPO 3: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

P. Freitas, E. Lau, D. Carvalho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.

Centro Hospitalar de São João EPE. Faculdade de Medicina.

Universidade do Porto.

Introdução: A lipodistrofia parcial familiar (LPF) é um distúrbio genético autossómico dominante caracterizado por redistribuição do tecido adiposo, nomeadamente por lipoatrofia das extremidades e glúteos e lipohipertrofia facial, cervical ou do tronco. Está associado a insulino-resistência e hipertrigliceridemia e a consequente aumento do risco de pancreatite aguda recorrente. Pode resultar da mutação no peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG), designando-se por LPF tipo 3.

Caso clínico: Sexo feminino, raça caucasiana, 60 anos de idade, filha de pais saudáveis, não consanguíneos, com período neonatal e desenvolvimento psicomotor sem intercorrências. Aos 25 anos foi efectuado o diagnóstico de esterilidade primária por obstrução tubária bilateral. Aos 30 anos, refere início de perda gradual da gordura dos membros superiores, inferiores e glúteos, com aumento da gordura facial e aumento do perímetro abdominal, sem hirsutismo associado. Aos 45 anos foi-lhe diagnosticada dislipidemia tipo V e diabetes tipo 2 e em 1999 foi internada por pancreatite aguda. Como antecedentes relevantes de destacar, ainda, hipertensão arterial. Sem história familiar de lipodistrofia. Ao exame físico constatou-se lipoatrofia dos membros superiores, inferiores e glúteos, proeminência abdominal e ausência de pescoço de búfalo ou hirsutismo. Apresentava IMC de 27 kg/m² e perímetro da cintura de 89 cm, lipodistrofia facial marcada e hipoplasia mamária bilateral. Foi efectuado estudo genético, tendo sido detectada uma mutação heterozigótica no gene PPARG (c.482G > T), no exão 4.

Discussão: As características clínicas, bioquímicas e estudo genético permitiram identificar uma nova mutação no gene PPARG, permitindo o diagnóstico de LPF tipo 3. Trata-se de um diagnóstico desafiante, realçando-se a importância de um diagnóstico atempado, com o objectivo de prevenir pancreatites recorrentes e a instalação precoce de doença cardiovascular.

P21. POLICITÊMIA SECUNDÁRIA A HIPERANDROGENISMO CAUSADO POR TUMOR DE CÉLULAS DE LEYDIG DO OVÁRIO

L. Alves¹, A. Murinello¹, G.K. Rocha¹, L. Matos², P. Guedes¹, P. Tavares³, J.M. Coutinho³, A. Milheiro⁴, H. Damásio¹, C. Godinho⁵, I. Rodrigues⁵, L. Bogalho⁶, R. Leal¹, A. Figueiredo⁴, A. Serrano¹

¹Medicina Interna 1; ²Endocrinologia; ³Cirurgia Geral; ⁴Anatomia Patológica; ⁵Laboratório de Endocrinologia; ⁶Radiologia. Hospital Curry Cabral. Lisboa.

Introdução: A Policitemia absoluta classifica-se em primária (doença mieloproliferativa) ou secundária: fisiológica – por hipoxémia crónica, ou em resultado de neoplasias várias, a mais frequente: síndrome dos ovários poliquísticos. Os tumores secretores de androgénios correspondem a 0,2% das mulheres com hiperandrogenismo, sendo malignos 50%, localizando-se nas suprarenais ou ovários.

Caso clínico: Mulher de 75^a com AP: DM2 e HTA, tratadas irregularmente (insulina, glicazida, amlodipina, diurético), admitida pela Urgência a 1/7/2012, após tonturas e queda. EO: Desidratação moderada, TA 19,9/86, arritmia completa 85 bpm (inaugural?), BMT 400 mg/dl. Diagnosticada: Policitemia (Hb 18,4 g/dl; Htcr. 59,4%). SatO₂ 97%. Leucocitos/plaquetas normais. A policitemia não reduziu após correcção da desidratação, excluindo

policitemia espúria. Excluídas após estudo pormenorizado: Policitemia primária, patologias pulmonar, hematológica, hepática e renal. Observámos hirsutismo facial (barba/bigode) e alopecia masculina (frontal/occipital), iniciados lentamente desde há seis anos. Análises hormonais favoráveis a causa ovárica: testosterona total/livre 5,88 ng/ml (0,04-0,8)/4,98 pg/ml (ND-1,55), 17alfahidroxiprogesterona 7,25 ng/ml (0,2-1,7), betaestradiol 76 pg/ml (ND-30), e não de origem suprarrenal (SO4DHEA, Androstenediona, Cortisol: normais). Ultrassonografia vaginal e RMN revelaram hipertrofia do ovário direito (33 x 22 mm) e fibromiomas. Realizada histerectomia e anexectomia bilateral. Histopatologicamente diagnosticou-se tumor benigno de células de Leydig, variante hilar. As análises hormonais normalizaram imediatamente, mas não será de esperar melhoria do hirsutismo antes de 3-6 meses. A policitemia corrigiu pela ooforectomia (Hb 15,4 g/dl 10 dias pós-cirurgia), diagnosticando-se policitemia por hiperandrogenismo de causa tumoral ovárica.

Discussão: O hiperandrogenismo tumoral ovárico deve-se a < 10% dos tumores ováricos e os de células de Leydig correspondem a 0,1% dos tumores virilizantes do ovário, sendo mais raros os de células não-hilares. Alguns tumores secretam igualmente estrogénios. A policitemia por tumor virilizante do ovário, raramente descrita, deve-se ao estímulo eritropoiético medular pelos androgéneos, mais raramente ao aumento secundário de eritropoietina renal ou de renina. A policitemia da nossa doente resolveu após ooforectomia.

P22. UMA GRAVIDEZ INESPERADA NUM CASO DE HIPOGONADISMO HIPERAGONADOTRÓFICO

C. Moniz, F. Serra, R. Ferreira, C. Vasconcelos, M. Saraiva

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de Egas Moniz. CHLO-EPE.

Introdução: A falência ovárica primária está associada, maioritariamente, a alterações cromossómicas e achados fenotípicos característicos. Raramente, a disfunção gonadal pode ser adquirida.

Caso clínico: Apresentamos uma mulher de 25 anos, referenciada à consulta, aos 16,98 anos, por baixa estatura e amenorreia primária. Referia pubarca aos 15 anos, mas sem desenvolvimento mamário. Dos antecedentes pessoais salientava-se gestação de termo, peso 3.850 g, normal desenvolvimento psicomotor e de aprendizagem. Aos quatro anos fez autotransplante medular por Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), com remissão. Os antecedentes familiares eram irrelevantes. À observação na primeira consulta: estatura de 148,7 cm (-2,14DP) e peso 47 kg (-0,93 DP), alterações sugestivas de Síndrome de Turner (pescoço alado, implantação baixa pavilhões auriculares, cubitus valgus, afastamento mamilar e sindactilia parcial do 2º e 3º dedos do pé esquerdo). Estadio pubertário PP3M1. Analiticamente tinha um hipogonadismo hiperagonadotrófico: FSH 101 mUI/ml; LH 16,1 mUI/ml e Estradiol < 9 pg/ml. O cariótipo, no sangue periférico e nos fibroblastos cutâneos, era 46,XX. Na ecografia pélvica não foi identificado útero ou anexos e na TC pélvica admitia-se um "esboço uterino atrofico, sem alterações valorizáveis nas áreas anexiais que não tinham o desenvolvimento habitual para a idade". Nessa ocasião admitiu-se o diagnóstico de disgenesia gonadal XX. Iniciou terapêutica substitutiva, com hemorragias uterinas cíclicas. Quatro anos após o diagnóstico foram colocadas pela doente dúvidas acerca da fertilidade e efetuou-se ecografia pélvica que documentou a presença de útero e anexos de acordo com o esperado para a idade. Dois anos depois a doente engravidou, sem assistência médica, e teve uma gravidez sem intercorrências.

Discussão: Neste contexto, outro diagnóstico a considerar será o de uma falência ovárica resultante da terapêutica para a LLA, com recuperação da função ovárica, embora tardia. Está descrito na literatura, em casos semelhantes, dimensões uterinas normais

após terapêutica estrogénica, contudo as gravidezes descritas nestas situações resultam de reprodução medicamente assistida.

P23. PSEUDOHERMAFRODITISMO MASCULINO. HIPOPLASIA DAS CÉLULAS DE LEYDIG

S. Belo, A. Magalhães, D. Carvalho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar de S. João. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Introdução: O recetor da hormona luteinizante (rLH) desempenha um papel crucial no desenvolvimento sexual e na função reprodutora. Mutações deste recetor são responsáveis por 3 entidades clínicas conhecidas: hipoplasia das células de Leydig, hipogonadismo hiperagonadotrófico com amenorreia primária e puberdade precoce familiar masculina. As duas primeiras entidades resultam da inativação do recetor. Na hipoplasia das células de Leydig, autossómica recessiva, o espetro fenotípico correlaciona-se com o grau de actividade residual do recetor mutado.

Caso clínico: Doente de 36 anos, referenciada à Consulta de Endocrinologia por amenorreia primária. Apresenta história de pubarca aos 13 anos e ausência de telarca (algum desenvolvimento mamário apenas após início de estroprogestativos). História familiar de amenorreia primária em prima paterna. Ao exame apresentava desenvolvimento mamário no estadio III de Tanner, escassos pelos púbicos, genitais externos femininos e massas únicas, inguinais, bilateralmente. O cariótico revelou tratar-se de um indivíduo 46XY, analiticamente apresentava FSH 15,59 mUI/mL, LH 35,71 mUI/mL, PRL 3,1 ng/mL, estradiol 24,0 pg/mL, testosterona total 0,10 ng/mL e 17-hidroxi-progesterona 0,96 ng/mL. Na RMN imagem sugestiva de vagina, não se identificando ovários, e nas regiões inguinais imagens sugestivas de testículos. Efetuou teste de estimulação com gonadotrofina coriônica humana com os seguintes resultados: testosterona total 0,08-0,08 ng/mL e 17-hidroxi-progesterona 0,94-0,41 ng/mL. Foi submetida a cirurgia para exérese testicular. No estudo anatomopatológico presença de parênquima testicular desprovido de células germinativas e ausência de células de Leydig. Encontra-se em curso pesquisa de mutações do recetor da LH.

Discussão: As formas mais severas de hipoplasia das células de Leydig, em indivíduos 46XY, caracterizam-se pelo predomínio de genitais externos femininos e ausência de diferenciação sexual secundária na adolescência. Nas formas ligeiras os doentes apresentam genitais externos predominantemente masculinos, micropénis/hipospádias, ou infertilidade sem ambiguidade sexual. Bioquimicamente esta entidade caracteriza-se por baixos níveis de testosterona, sem aumento dos percursores, mesmo após estimulação com gonadotrofina coriônica humana, e níveis de LH aumentados.

P24. UM CASO OCULTO DE TUMOR VIRILIZANTE DO OVÁRIO

B.D. Pereira¹, C. Vinagre², S. Schäfer³, T.S. Nunes¹, H.V. Luiz¹, C. Matos¹, I. Manita¹, C. Marques³, A. Vieira², L. Raimundo¹, J. Portugal¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Ginecologia e Obstetrícia;

³Serviço de Patologia Clínica. Hospital Garcia de Orta, E.P.E. Almada-Setúbal.

Introdução: Os tumores virilizantes constituem uma causa rara de hirsutismo (< 1%). Têm origem ovárica ou suprarrenal, sendo a primeira mais frequente. Surgem habitualmente a partir da 3ª década de vida, estando associados a sintomas de hiperandrogenismo rapidamente progressivos e a níveis elevados de testosterona (> 200 ng/dL), tendo baixo potencial metastático.

Caso clínico: Doente de 52 anos em amenorreia secundária e com hirsutismo com 2 anos de evolução, de agravamento progressivo nos últimos 6 meses. História médica pregressa de relevo para antecedentes obstétricos G2P2. História familiar irrelevante. Apresentava hipertensão arterial (171/110 mmHg), índice de massa corporal de 31,34 Kg/m² e masculinização com hirsutismo grave (escala de Ferriman-Gallwey = 26 pontos). Analiticamente apresentava hematócrito de 49,1% (referência: 37-54%), glicémia de 114 mg/dL, testosterona total mediana de 340 ng/dL (min.-máx.: 337-529, referência: < 60), testosterona livre média de 10,67 pg/mL (referência: 0,1-3,8) e proteína de transporte das hormonas sexuais de 19 nmol/L (referência: 9-114). Os restantes doseamentos hormonais eram normais e o rastreio de hiperplasia congénita da suprarrenal e de hipercortisolismo foram negativos. Realizou ecografia pélvica transvaginal e ressonância magnética abdomino-pélvica por 2 vezes com intervalo de 1 ano, ambas normais. Foi submetida a ooforectomia bilateral. O diagnóstico histológico foi compatível com tumor de células de Leydig do ovário esquerdo. Um mês após a cirurgia apresentava testosterona total < 10 ng/dL e testosterona livre de 0,64 pg/mL.

Discussão: Apresentamos um caso raro de tumor virilizante do ovário com estudo imagiológico negativo. Os estudo de localização por cateterização selectiva são um recurso de difícil consecução técnica e com taxas de sucesso global baixas (27%), não estando definidos gradientes de concentração androgénica diagnósticos. Em centros inexperientes na técnica, a ooforectomia bilateral é habitualmente recomendada.

P25. METHYLGLYOXAL FURTHER IMPAIRS ADIPOSE TISSUE METABOLISM AFTER PARTIAL DECREASE OF BLOOD SUPPLY

T. Rodrigues¹, P. Matafome^{1,2}, R. Seica¹

¹Laboratory of Physiology; ²Center of Ophthalmology. Institute of Biomedical Research on Light and Image (IBILI). Faculty of Medicine. University of Coimbra.

Adipose tissue dysfunction results primarily from impaired lipid storage and hypoxia, what may reflect defects of adipogenesis and angiogenesis. Metabolic and angiogenic adaptation of adipose tissue to hypoxia influences its ability to cope with circulating lipids and glucose and thus may affect the systemic metabolic markers. Our group recently showed that glycation induced by methylglyoxal (MG) may lead to decreased irrigation and functional alterations commonly observed in models of metabolic dysregulation. Based on that, our goal was now to study the role of MG in the metabolic adaptations caused by a decrease of blood supply in adipose tissue, a condition commonly observed in obese individuals. Two groups of Wistar rats were treated daily with MG during 8 weeks (75 mg/Kg/day, diluted in water). After this time, half of the rats (W; WM: n = 4) was used as control as the other half was used for surgery-induced vessel block of the left epididymal adipose tissue during 48 hours (WIsq48H; WM48H). The right epididymal adipose tissue was used as an internal control of the experiment (WCont48H; WMCont48H). 48 hours after surgery, glycemia, lipids and insulin were measured after 6 hours fasting. A partial decrease of irrigation was obtained, as evidenced by decreased Evans Blue staining 5 minutes after i.v. injection, when comparing with the internal control. 48 hours after surgery, all rats showed increased fasting glucose and insulinemia. However, MG-treated rats had higher levels of free fatty acids and triglycerides and decreased adiponectin levels. As well, the partially ischemic adipose tissue of MG-treated rats showed decreased levels of IkappaBalpha, an inhibitor of NF-kappaB pathway, and decreased levels of PPARgamma. Altogether, our results suggest that MG accumulation may lead to a decreased ability of adipose

tissue to adapt to hypoxia, causing metabolic alterations that may be reflected at the systemic level.

P26. SÍNDROME DE INTERRUPÇÃO DA HASTE PITUITÁRIA – CASO CLÍNICO

A. Wessling, Z. Jorge, J.M. Aragüés, I. Carmo

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. CHLN EPE. Hospital de Santa Maria. Lisboa

Introdução: A Síndrome de Interrupção da Haste Pituitária é uma alteração congénita caracterizada pela tríade: haste pituitária fina ou interrompida, ectopia ou ausência da neurohipófise e hipoplasia ou aplasia da adenohipófise. A prevalência é desconhecida, estando apenas descritos 1000 casos que apresentam a tríade completa. A etiologia exata não está definida, embora numa minoria dos casos estejam descritas mutações associadas.

Caso clínico: Doente do sexo masculino, 22 anos, seguido na consulta de Endocrinologia Pediátrica desde os 4 anos, por baixa estatura. Antecedentes de gravidez vigiada, sem intercorrências; parto por cesariana às 40 semanas; Índice de Apgar 4/8/10; período neonatal com episódios de hipoglicemia e convulsões. Apresentava défice hormonal de todas as linhagens da pituitária anterior, tendo iniciado terapêutica com levotiroxina, hidrocortisona, somatropina (suspensa aos 18 anos quando atingiu a estatura alvo) e, a partir dos 14 anos, testosterona. Ressonância magnética crânio-encefálica no diagnóstico sem alterações. Seguido na consulta de Endocrinologia de adultos desde os 18 anos. Apresentava sinais de virilização incompleta e comportamento infantilizado que reverteram após dose de substituição hormonal múltipla adequada para adulto. A Ressonância Magnética de reavaliação revelou ectopia da neurohipófise, ausência da haste pituitária, sela turca de diminutas dimensões, reduzida espessura da adenohipófise e neurohipófise a empurrar ligeiramente a margem posterior do quiasma óptico. Aguarda estudo genético e avaliação neurooftalmológica.

Discussão: Desde o nascimento o doente apresentou várias manifestações clínicas sugestivas de panhipopituitarismo. Um baixo Índice de Apgar surge com frequência mais elevada nesta síndrome. Esta síndrome pode implicar défice isolado e definitivo de GH (30% dos casos) ou comprometer as outras linhagens da adenohipófise. O diagnóstico por RMN é inequívoco. O prognóstico depende do diagnóstico e início precoces da terapêutica, permitindo evitar as consequências dos défices hormonais no processo de crescimento e situações de stress.

P27. POLIDIPSIA EM CRIANÇA COM PATOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL. CASO CLÍNICO

R.G. Martins^{1,2}, C. Nogueira^{1,2}, S. Belo^{1,2}, G. Silva¹, J. Coelho¹, C. Costa^{1,2}, C. Castro-Correia^{1,2}, M. Fontoura^{1,2}

¹Unidade de Endocrinologia e Diabetologia Pediátrica. Serviço de Pediatria. Centro Hospitalar São João. ²Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Introdução: As principais causas de polidipsia e poliúria (após exclusão de diurese osmótica induzida pela hiperglicemia) são a polidipsia primária, a Diabetes insípida (DI) central e a DI nefrogénica. A história clínica pode sugerir como mais provável um destes diagnósticos, mas a prova de privação de água é, na maioria das situações, essencial para o diagnóstico diferencial.

Caso clínico: Criança de 7 anos, sexo masculino, com antecedentes de hidrocefalia triventricular congénita (submetido a colocação de shunt ventrículo-peritoneal) e hemiparésia direita sequelar, apresentava queixas de hipocrescimento, polidipsia

e poliúria persistentes. O estudo do hipocrescimento revelou défice de hormona de crescimento (HC): IGF1 = 45,3 ng/mL (Nr: 74-388); IGFBP3 = 1,7 ug/mL (Nr: 1,8-7,7); resposta máxima da HC inadequada nas provas com glucagon e clonidina. O restante estudo revelou natremia, osmolaridade sérica e urinária, função tiroideia e renal normais, pelo que foi submetido a prova de privação de água. Manteve-se sempre assintomático e hemodinamicamente estável; a prova foi interrompida ao fim de 10h por apresentar urina apropriadamente concentrada (osmolaridade urinária = 608 mOsm/Kg; osmolaridade sérica = 290 mOsm/Kg; natremia = 139 mEq/L; perda de peso corporal = 3%), excluindo o diagnóstico de DI e favorecendo a possibilidade de polidipsia primária. Iniciou terapêutica de substituição com HC, que suspendeu pela ocorrência de edemas importantes. Em relação à polidipsia, foi mantido em vigilância, sem terapêutica com desmopressina.

Discussão: A ocorrência de polidipsia e poliúria num doente com patologia hipofisária comprovada levantou a suspeita diagnóstica de DI central, não confirmada na prova de privação de água. Nas situações de polidipsia primária, a poliúria é a resposta adequada ao excesso de ingestão hídrica, pelo que não se recomenda terapêutica com desmopressina. O aparecimento de edemas associado ao tratamento com HC é comum em adultos, mas raro em crianças. A coexistência de polidipsia primária poderá ter contribuído para o aparecimento deste efeito lateral raro.

P28. MACROADENOMA PITUITÁRIO PRODUTOR DE TSH SOB TERAPÊUTICA MÉDICA. A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

R. Ferreira, C. Moniz, F. Serra, H. Simões, M. Oliveira, J. Costa, M. Saraiva

Hospital Egas Moniz. Lisboa.

Introdução: Os adenomas pituitários secretores de TSH são tumores raros e, geralmente, benignos. Clinicamente, manifestam-se com sinais e sintomas de hipertiroidismo, bócio e, eventualmente, sintomas compressivos por efeito de massa do tumor. O tratamento de 1ª linha é cirúrgico. Os análogos da somatostatina são eficazes como adjuvantes ou alternativa terapêutica (normalização da função tiroideia em 70% dos casos e redução do tumor em 40% dos casos). A resposta a agonistas dopaminérgicos é variável, obtendo-se melhores resultados nos adenomas produtores de TSH e PRL.

Caso clínico: Apresentamos o caso clínico de um doente, sexo masculino, 69 anos, observado na consulta de Endocrinologia, com sinais e sintomas de hipertiroidismo e bócio. Laboratorialmente, destacavam-se: TSH 14,1 µU/L (0,46-4,68); FT4 59,2 pmol/L (10-28,2); subunidade α 15,5 µg/L; ratio subunidade α/TSH 8,1; restantes hormonas hipofisárias sem alterações. Inicialmente, tratado com tiamazol durante 7 meses, com aumento significativo da TSH (max. 98,1 mU/L). A RM sela turca foi compatível com macroadenoma com dimensões de 22 × 18 mm. O doente recusou cirurgia ou radioterapia. Suspendeu-se o tiamazol e instituiu-se terapêutica com octreótido-LAR 30 mg 1 × mês, registando-se redução significativa da TSH e normalização da FT4. Para optimização terapêutica, adicionou-se cabergolina 0,5 mg 2 × semana. Após 56 meses de follow-up, o doente mantém-se clinicamente assintomático, analiticamente TSH 5,17 µU/L e FT4 24,7 pmol/L e com discreta redução tumoral (20 × 13 mm) documentada em RM.

Discussão: Este caso clínico é um exemplo de sucesso da abordagem médica no tratamento de adenomas produtores de TSH. Parece-nos ser possível concluir que a utilização a longo prazo, dos análogos da somatostatina e agonistas dopaminérgicos, em alguns destes tumores, permite obter bom controlo clínico, normalização da função tiroideia e estabilização/redução do tamanho tumoral.

P29. GIGANTISMO HIPOFISÁRIO. A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

D. Guelho, C. Batista, I. Paiva, M. Alves, S. Gouveia, J. Saraiva, C. Moreno, M. Carvalheiro, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. E.P.E.

Introdução: O gigantismo representa uma entidade rara, com o número de casos reportados a não exceder a ordem das centenas. O conhecimento acerca desta patologia decorre do estudo de casos isolados.

Caso clínico: Doente do sexo feminino, de 15 anos e 3 meses, referenciada à consulta de Endocrinologia por elevada estatura e suspeita gigantismo. A doente referia queixas de lombalgia e omalgia bilaterais esporádicas e aumento do tamanho das extremidades (calçado nº42). Menarca aos 12 anos com ciclos espontâneos e regulares. Sem medicação habitual. Ao exame objectivo: estatura 1,84 m (> p95), peso 94,7 Kg (p95), fâcies grosseiro, sem defeitos campimétricos por confrontação. Estatura previsível familiar de 1,58 m, apesar de referir um primo em 1º grau de elevada estatura residente no estrangeiro. No estudo complementar revelou: GH: 25 µg/L (< 1), IGF1: 1.517 ng/ml (183-996), resposta paradoxal de GH à prova da bromocriptina (redução de 70%) e restante estudo hipofisário sem alterações. Rastreio bioquímico e imagiológico de MEN1 negativo. RM revelou macroadenoma (1,2 cm) com depressão do pavimento selar e desvio direito da haste hipofisária. Idade óssea radiográfica de 13 anos e 3 meses e campimetria pré-operatória sem alterações. Aproximadamente um mês depois foi submetida a adenomectomia transesfenoidal. O estudo anatomopatológico revelou somatotrofinoma do tipo densamente granular; Ki-67 < 3%. A reavaliação pós-cirúrgica revelou: GH: 1,3 µg/L (< 1), IGF1: 763 ng/ml (183-996); prova de hiperglicemia provocada com nadir de GH: 1,5 µg/L às 2h. Restante estudo da função hipofisária sem alterações. RM: sem resíduo tumoral. Iniciou bromocriptina (2,5 mg, id); mantém seguimento regular em consulta.

Discussão: Trata-se de um diagnóstico raro, nem sempre de fácil reconhecimento e com importantes implicações na morbi-mortalidade. O diagnóstico precoce facilita o sucesso cirúrgico, a redução das comorbilidades e a identificação de síndromes familiares. Nesta doente, o tratamento cirúrgico foi eficaz na remoção tumoral e na redução da GH. Apesar dos níveis atingidos, foi instituída terapêutica com bromocriptina (dada a redução significativa na prova realizada pré-operatóriamente). Mantém-se em seguimento, e aguarda estudo clínico familiar e molecular (síndrome hereditária?).

P30. UM CASO DE “SÍNDROME” DA DISPLASIA SEPTO-ÓPTICA COM PAN-HIPOPITUITARISMO E OBESIDADE SECUNDÁRIA

T. Pereira, S. Garrido, A.C. Carvalho, A.R. Caldas, A.M. Silva, S. Teixeira, M.A. Ferreira, A. Giestas, C. Freitas, C. Amaral, F. Borges

Hospital de Santo António. Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: A Displasia Septo-Óptica (DSO) é uma anomalia congénita rara que se define pela presença de dois critérios da tríade: hipoplasia do nervo óptico (uni ou bilateral), disgenesia das estruturas da linha média e insuficiência hipotálamo-hipofisária. Caracteriza-se por uma elevada heterogeneidade fenotípica e grande variedade de manifestações endócrinas, não estando a sua etiologia completamente determinada.

Caso clínico: Os autores apresentam o caso de um homem de 31 anos que foi referenciado por obesidade grau II (IMC 39,1 Kg/m²) com complicações metabólicas (alteração da glicemia

em jejum e hiperuricemia). Apresentava-se com amaurose à esquerda desde o período pós-natal, nistagmo ODE, com desenvolvimento estato-ponderal normal, mas desenvolvimento sexual pré-pubertário. No decurso do estudo realizado, foi detectado pan-hipopituitarismo, com atingimento gonadotrófico, somatotrófico, lactotrófico e tireotrófico: testosterona total 1,38 ng/mL (N: 2,8-8,0), LH 3,4 mUI/mL (N: 1,7-8,6), FSH 2,7 mUI/mL (N: 1,5-12,4); GH < 0,05 ng/mL (N: 0,06-5,00), IGF-1 58,7 ng/mL (N: 115-307); prolactina 2,8 ng/mL (N: 4,04-15,2); TSH 1,72 uUI/mL (N: 0,27-4,2), T4L 0,9 ng/dL (N: 0,93-1,7). O cortisol plasmático matinal era de 19,5 ug/dL (N: 6,2-19,4). A ressonância magnética cranio-encefálica confirmou a presença de hipoplasia pituitária com haste hipofisária fina, atrofia dos nervos ópticos e do quiasma bilateralmente e quisto aracnoideu, sem alterações do septo pelúcido. A avaliação oftalmológica firmou a presença de nistagmo e atrofia óptica bilateral. Foi suplementado com levotiroxina e testosterona, com melhoria clínica e perda ponderal.

Discussão: Embora rara, a DSO é uma importante causa de hipopituitarismo congénito, verificando-se associação entre as alterações imagiológicas do eixo hipotálamo-hipófise e o grau de disfunção endócrina, sendo muito raramente diagnosticado na idade adulta. A obesidade secundária é um problema significativo na DSO, mas facilitou neste caso um diagnóstico que, apesar de tardio, permitiu antecipar outras complicações.

P31. DIABETES INSÍPIDA CENTRAL: 3 CASOS CLÍNICOS DE ETIOLOGIA DIVERSA

A. Wessling, J.M. Aragüés, F. Ferreira, A. Gonçalves, I. Carmo

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. CHLN EPE. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

Introdução: A Diabetes Insípida Central (DIC) é uma patologia rara (prevalência 1/25.000), cujo quadro clínico se deve ao défice de secreção de Hormona Antidiurética, em < 10% dos casos herdado, sendo maioritariamente adquirido. A prova de restrição hídrica com administração de Desmopressina é fundamental no diagnóstico diferencial entre DIC, diabetes insípida Nefrogénica e potomania.

Casos clínicos: *Caso 1.* DIC Idiopática. Mulher, 57 anos, com quadro de início súbito 5 anos antes de polidipsia (ingestão superior a 5L água nas 24h, incluindo noite; apetência por água gelada) e poliúria. Osmolalidade plasmática e urinária normais. Prova de restrição hídrica diagnóstica DIC. RMN sem alterações. Iniciou Desmopressina comprimido 0,1 mg ao deitar, com melhoria clínica e analítica. *Caso 2.* DIC pós-cirurgia a craniofaringioma. Homem, 34 anos, com craniofaringioma diagnosticado aos 21 anos, associado a insuficiência hipofisária anterior. Submetido a cirurgia com remoção subtotal e radioterapia. Necessidade de reintervenção após 2 anos, por crescimento da lesão residual. Após cirurgia iniciou quadro definitivo de polidipsia, poliúria e nictúria. Iniciou Desmopressina comprimidos 0,1 mg 12/12h com estabilização clínica e analítica. *Caso 3.* DIC por sela turca vazia. Homem, 34 anos, com quadro de 16 anos de polidipsia (ingestão superior a 10 L água nas 24h; apetência por água gelada) e poliúria. Osmolalidade plasmática e ionograma normais; osmolalidade e densidade urinária baixas. Prova de restrição hídrica diagnóstica de DIC. RMN: sela turca preenchida com invaginação aracnoideia intrasselar e achatamento glandular. Excluídas outras insuficiências hormonais foi medicado com DDAVP 10ug/dia, encontrando-se clinicamente bem.

Discussão: Nos casos descritos verificou-se comprometimento irreversível da secreção de Vasopressina, por mecanismos diversos. O início da terapêutica é fulcral para melhoria clínica e da qualidade de vida, sendo a Desmopressina o fármaco de eleição. Discute-se as diferentes etiologias desta doença.

P32. ACROMEGÁLIA COM DISSOCIAÇÃO BIOQUÍMICA: CASO CLÍNICO

R. Rangel, A. Afonso, A. Agapito

Serviço de Endocrinologia. Hospital Curry Cabral.

Introdução: A acromegalia está associada a aumento da mortalidade e morbilidade por hiperprodução de GH, cuja ação é mediada pela IGF1; a concentração plasmática desta tem melhor correlação com as manifestações clínicas, do que a GH. O diagnóstico bioquímico de acromegalia baseia-se na GH não suprimida (> 1 ng/ml) após sobrecarga oral de glicose, e/ou IGF1 aumentada, ajustada à idade e ao sexo.

Caso clínico: Mulher de 69 anos de idade, enviada à consulta de Endocrinologia por hipercalcémia (Ca⁺⁺ 11.2 mg/dl); história de DM2 diagnosticada aos 51 anos, hipertensão, insuficiência renal crónica, hipercolesterolemia, hiperuricémia, síndrome depressiva; cefaleias frontais com 6 anos de evolução. Antecedentes familiares irrelevantes. Ao exame objetivo fácies acromegalóide, macroglossia, pele espessa, bócio difuso e extremidades alargadas. O estudo revelou bócio multinodular tóxico, hiperparatiroidismo primário e IGF1 de 401 ng/ml (64-188). Submetida a tireoidectomia total e paratiroidectomia inferior bilateral, com normalização da calcémia; análise histológica concluiu hiperplasia nodular da tiróide e adenoma paratiroideu inferior direito. Por persistência de IGF1 aumentada em eutiroidismo (310 e 433), realizou PTGO (75 g) com supressão de GH (0,35 ng/ml às 2h). RM-CE sem alterações hipofisárias. Iniciou cabergolina (3mg/semana), sem redução de IGF1.

Discussão: Este caso torna-se particular por se tratar de uma doente com clínica sugestiva de acromegalia, com IGF1 duas vezes o limite máximo, ajustado ao sexo e idade, e PTGO resposta normal da GH, excluídas outras causas de IGF1 aumentada. Há a salientar, em caso de suspeição clínica, a importância da avaliação de ambos os parâmetros de modo a minimizar falsos negativos.

P33. EFEITO DA SECREÇÃO DE SOMATOTROFINA E IGF1 NO METABOLISMO DA GLICOSE: CETOACIDOSE COMO MANIFESTAÇÃO INAUGURAL DE ACROMEGALIA

M.J. Santos¹, R. Almeida^{2,3}, O. Marques^{1,3}

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Neurocirurgia;

³Consulta Grupo Hipófise. Hospital de Braga.

Introdução: A Somatotrofina (GH) tem um efeito no metabolismo dos HC oposto ao da insulina. Aumenta a produção de glicose por estimulação da lipólise e inibe a neoglicogénese hepática e periférica induzidas pela insulina. Estes efeitos são determinantes na redução da sensibilidade à insulina observada na acromegalia. Alteração da tolerância à glicose ou diabetes surgem quando a secreção da insulina não compensa a insulinoresistência. Os fármacos usados no tratamento da acromegalia têm ainda impacto na glicose. Os SSA diminuem a secreção de insulina e o Pegvisomant tem ação inversa.

Casos clínicos: Descrevemos 3 casos de doentes acromegálicos, sexo masculino, idade média 29,3 anos, com cetoacidose diabética (CAD) como forma de apresentação. Sem história pessoal ou familiar de diabetes. Todos apresentavam estigmas marcados da doença e macroadenoma na RM. Em 2 doentes, os valores de HbA1c, GH e IGF1 iniciais foram 9,3%/155 ng/ml/458 ng/ml e 11,8%/229 ng/ml/1.577 ng/ml. Iniciaram esquema intensivo de insulina com doses máximas de 0,26 U/Kg/dia e 1,28 U/Kg/dia e metformina 2 g e 3 g/dia, respetivamente. Sem evidência de fatores precipitantes para a CAD. Foram operados com remoção parcial do adenoma e iniciaram SSA, com melhoria franca da glicemia e redução progressiva da dose de insulina até à sua suspensão 5 e 7 meses depois. Mantêm GH e IGF1 elevadas e aguardam cirurgia e radiocirurgia. No

3º doente, houve apoplexia do tumor hipofisário, com critérios de hipopituitarismo ao diagnóstico (HbA1c 9,3%, IGF1 38,8 ng/ml). Tratada a CAD, não necessitou de tratamento hipoglicemiante, estando atualmente medicado com levotiroxina e prednisolona e a aguardar evolução da lesão. Cetoacidose diabética, secundária ao défice relativo ou absoluto de insulina e ao excesso de hormonas contrarreguladoras, é rara como manifestação de acromegalia (1%). Na nossa população representou 6,4% (N = 47). O efeito da GH e IGF1 no metabolismo da glicose é complexo e pode ser reversível com a normalização ou redução dos níveis de GH.

P34. DEFICIÊNCIA HORMONAL SELETIVA EM SÍNDROME DE SHEEHAN

A. Gonçalves, F. Batista, I. do Carmo

Serviço de Endocrinologia. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

Introdução: O síndrome de Sheehan caracteriza-se por uma necrose isquémica da glândula hipofisária relacionada com complicações no parto. Nalguns casos a apresentação é insidiosa, com queixas inespecíficas, resultando em diagnóstico tardio. O diagnóstico tardio está associado a aumento da mortalidade, sobretudo de causa cardiovascular.

Caso clínico: Apresentamos um caso de síndrome de Sheehan, diagnosticado aos 48 anos, cerca de 10 anos após os início dos sintomas, em que o eixo da prolactina e gonadotrofinas foi preservado. A doente apresenta um quadro de hipopituitarismo parcial com início após o último parto (aos 38 anos) em que foi submetida a curetagem por placenta acreta com hipovolemia e necessidade de transfusão de duas unidades de concentrado eritrocitário. O diagnóstico foi confirmado laboratorial e imagiológicamente (IGF-1 < 25,0 pg/mL (94-252), Cortisol sérico 8-9h manhã de 0,8 ug (4,3-23), ACTH 10,1 pg/mL (0-46); Ft4 0,70 ng/dL (0,80-1,76); TSH 1,79 uU/mL (0,55-4,78), RMN- sela turca vazia). O quadro é pouco óbvio e difícil de reconhecer em resultado de: 1) sintomas de instalação crónica e evolução progressiva, com pouca repercussão hemodinâmica, hematológica, eletrolítica e metabólica. 2) manter os eixos da prolactina e gonadotrofinas intactos (PRL -6,70 ng/mL (2,50-17); Estradiol 111,9 pg/mL, LH 3,03, FSH 6,10, o que permitiu a amamentação e regularização dos ciclos menstruais no pós-parto, ao contrario do que é habitual.

Discussão: A necrose isquémica no síndrome Sheehan é secundária a: vasoespasm, trombose ou compressão, atingindo sobretudo a adenohipofise. 14% dos doentes apresentam deficiência hormonal seletiva. A evolução progressiva do hipopituitarismo após a necrose da hipófise, sugere uma causa autoimune, tendo-se em vários estudos confirmado a positividade dos anticorpos PitAb neste contexto. Desconhece-se ainda se a autoimunidade contribui de maneira causal para a necrose hipofisária ou se resulta da libertação de antigénios durante a necrose hipofisária, com subsequente ativação do processo autoimune.

P35. GERMINOMA INTRACRANIANO NA IDADE ADULTA. UM CASO CLÍNICO

J. Menezes Nunes, E. Rodrigues, J. Pereira, R. Portugal, L. Castro, I. Bernardes, L. Osório, O. Faria, D. Carvalho

Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar São João. Porto. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Introdução: Os germinomas são tumores gonadais que raramente surgem em localização intracraniana, sendo o seu diagnóstico efectuado sobretudo na adolescência e mais frequentes no género masculino (14:1). No Ocidente, a sua prevalência varia de 0,4 a 3,4%.

Caso clínico: Homem, 30 anos, sem antecedentes patológicos relevantes, referenciado a Endocrinologia em Agosto/07 por quadro de astenia, diminuição da pilosidade corporal e da líbido e disfunção erétil sem ejaculado desde Dezembro/05. Previamente observado por Urologia, teria efectuado função tiroideia e foi medicado com levotiroxina 100 µg/dia desde Março/07. Ao exame objectivo com diminuição da pilosidade (axilar, tronco e barba) e do volume testicular, sem outras alterações. Em Out/07, inicia queixas de cefaleias e visão enevoada à esquerda. O estudo analítico revelou hipopituitarismo, com défice de TSH e gonadotrofinas. Foi observado por Oftalmologia com diagnóstico de hemianopsia bitemporal e efectuou RM hipofisária que revelou volumosa lesão supra-selar 16 × 23 × 20 mm, pelo que foi orientado para Consulta de Neurocirurgia. Em Maio/08, foi submetido a cirurgia hipofisária, com exérese sub-total da lesão, pela proximidade ao quiasma óptico. O resultado anatomo-patológico foi de germinoma, tendo complementado tratamento com radioterapia externa. A re-avaliação endócrina após a cirurgia demonstrou pan-hipopituitarismo com deficiência de ACTH, TSH e gonadotrofinas e diabetes insípida. Mantém-se clinicamente estável, sem evidência de recidiva, sob terapêutica substitutiva.

Discussão: Apresentamos este caso pela sua raridade na idade adulta, pela localização intracraniana e pelo quadro clínico florido, exigindo diagnóstico diferencial com outras lesões selares e avaliação multidisciplinar. Os germinomas cranianos exigem tratamento cirúrgico que muitas vezes é sub-total, pelo risco de complicações cirúrgicas, mas que permite o diagnóstico e tratamento complementar com radioterapia, dado serem muito radiosensíveis. O prognóstico é excelente (sobrevivência de 90% aos 5 anos) e o seguimento deve ser prolongado.

P36. VALIDAÇÃO DO ALGORITMO FRAX PARA A POPULAÇÃO PORTUGUESA

A. Marques¹, A. Mota², H. Canhão³, J.C. Romeu³, P. Machado¹, D. Silva⁴, A. Ruano⁵, A.P. Barbosa⁶, A. Aroso Dias⁷, D. Araújo⁸, E. Simões⁹, F. Águas¹⁰, I. Rosendo Silva¹¹, I. Silva¹², J. Crespo¹³, J. Delgado Alves¹⁴, L. Costa⁴, M. Mascarenhas¹⁵, O. Lourenço¹⁶, P.L. Ferreira¹⁶, R. Lucas¹⁷, R. Roque¹⁸, J. Branco¹⁹, V. Tavares²⁰, J. Kanis²¹, J.A.P. da Silva¹

¹Serviço de Reumatologia. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. ²Administração Regional de Saúde-Centro. ³Serviço de Reumatologia. Hospital Santa Maria. ⁴Sociedade Portuguesa de Reumatologia. ⁵Sociedade Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia. ⁶SPODOM. Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Santa Maria. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. ⁷Hospital de São João. ⁸APO. Hospital Conde Bertandos. Ponte de Lima. ⁹SPODOM. Instituto Português de Reumatologia. Lisboa. ¹⁰Sociedade Portuguesa de Ginecologia. ¹¹Associação Nacional de Medicina Familiar. ¹²Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. EPE. Hospital Egaz Moniz. ¹³Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. ¹⁴Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. FCML/CEDOC. Hospital Fernando Fonseca. Medicina IV. NEDAI. ¹⁵Sociedade Portuguesa de Endocrinologia e Diabetes. Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Santa Maria. Faculdade de Medicina. Universidade de Lisboa. ¹⁶Centro de Estudos e Investigação em Saúde. Universidade de Coimbra. ¹⁷ONDOR. ¹⁸Hospital Garcia da Orta. EPE. Almada. ¹⁹Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. CEDOC Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Nova de Lisboa. ²⁰APOROS. Sociedade Portuguesa de Reumatologia. ²¹University of Sheffield Medical School. Sheffield. UK.

Introdução: O diagnóstico formal de osteoporose assenta na definição da Organização Mundial de Saúde (OMS) que data de 1994, baseada na densidade mineral óssea (DMO) individual (WHO. Technical report series 843, 1994). Mais recentemente, estudos e meta-análises liderados pela OMS, demonstraram que o risco de

fractura osteoporótica é influenciado por um conjunto de fatores para além da DMO, nomeadamente a idade, o sexo, os antecedentes pessoais e familiares, entre outros (Kanis et al. Osteoporos Int. 2007;18:1033-46). Estes indicadores foram reunidos num algoritmo designado por FRAX® (Kanis et al. Osteoporos Int. 2008;19:385-97), disponibilizado de forma conveniente no website www.shef.ac.uk/FRAX. Este algoritmo permite estimar o risco de fractura osteoporótica nos 10 anos subsequentes. Existe uma versão que dispensa inclusivamente os valores de DMO ou de outros exames. Assim, o FRAX® representa um contributo decisivo para o uso clínico, além de ser economicamente racional, ao permitir seleccionar a população-alvo ideal (McCloskey et al. Curr Osteoporos Rep. 2009;7:77-83; Johansson et al. Osteoporos Int. 2009;20:1675-82). Estas mais-valias justificam a adopção entusiástica deste instrumento por todo o Mundo (Kanis et al. J Bone Miner Res. 2002;17:1237-44). Com este trabalho objetiva-se descrever a epidemiologia das fraturas da anca bem como a sua relevância no desenvolvimento do FRAX® Português.

Métodos: Os casos de fratura da anca foram extraídos da base nacional de altas hospitalares de acordo com os códigos CID requisitados pela OMS, estratificados por idade (≥ 40 anos) e sexo, no período compreendido entre 1 Janeiro de 2006 e 31 de Dezembro de 2010. A taxa de mortalidade e estimativas populacionais para o mesmo período foram estratificadas por sexo e idade em colaboração com o Instituto Português de Nacional de Estatística. As incidências foram calculadas para cada ano, em intervalos de cinco anos e foi esta a média considerada na análise. Dada a falta de dados confiáveis sobre fraturas do úmero, antebraço e vertebrais em Portugal, foram imputadas estas incidências a partir da epidemiologia da Suécia (a exemplo da maioria dos modelos FRAX® já validados). Todos os procedimentos metodológicos e resultados foram submetidos à avaliação crítica do grupo de peritos da OMS para o FRAX®. Para garantir a qualidade do instrumento e fomentar a sua utilização na prática clínica foi ainda consultado um painel constituído por 24 especialistas nacionais e representantes das diferentes sociedades científicas e associações de doentes, direta ou indirectamente envolvidos na osteoporose.

Resultados: A incidência de fracturas da anca foi superior nas mulheres, aumentando com a idade. A menor incidência foi observada na faixa etária entre 40-44 anos de grupo (14,1 e 4,0 por 100.000 habitantes para homens e mulheres, respectivamente). A maior taxa foi observada entre os 95-100 (2.577,6 e 3.551,8/100.000 para homens e mulheres, respectivamente). A probabilidade de fratura osteoporótica major ou fratura da anca a dez anos aumenta com a diminuição do T-score e com o aumento da idade. Portugal tem uma das mais baixas incidências de fratura entre os países europeus, o que se reflete na probabilidade a 10 anos para fratura osteoporótica major ou fratura da anca.

Conclusão: A ferramenta FRAX® pode ser utilizada para estimar o risco de fracturas osteoporóticas a dez anos bem como para investigar os limiares de intervenção mais adequadas em Portugal. Este é o primeiro modelo de previsão de fraturas calibrado para a população Portuguesa, utilizando dados nacionais. Apesar de algumas limitações desta ferramenta, seus pontos fortes e vantagens são reconhecidos mundialmente. Estas qualidades e o amplo consenso obtido no seu desenvolvimento e estrutura fazem do FRAX Português® uma boa ferramenta para aplicação na prática clínica.

P37. HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA FAMILIAR: UMA CAUSA RARA DE HIPERCALCEMIA

S. Belo^{1,3}, A. Magalhães^{1,3}, J. Capela^{2,3}, D. Carvalho^{1,3}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo;

²Serviço de Cirurgia. Unidade de Patologia Endócrina. Centro Hospitalar de S. João. ³Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Introdução: A hipercalcemia hipocalciúrica familiar resulta da presença de variantes inativadoras, com transmissão autossómica dominante de elevada penetrância, do gene CaSP. Contrariamente ao verificado no hiperparatiroidismo neonatal severo, que resulta da inactivação homozigótica do gene, a hipercalcemia hipocalciúrica familiar resulta da inactivação do gene em heterozigotia.

Caso clínico: Doente do sexo masculino, 73 anos, com antecedentes de doença de Behçet e sarcoidose pulmonar, foi referenciado (2008) à Consulta de Endocrinologia para estudo de hipopituitarismo. No decurso do seguimento (2009) foi detetada anomalia no metabolismo fosfo-cálcio caracterizada por cálcio 5,5 mEq/L (4,05-5,2), cálcio ionizado 2,88 mEq/L (2,26-2,64), fósforo inorgânico 2,8 mg/dL (2,7-4,5), magnésio 1,86 mEq/L (1,55-2,05), confirmado em estudo posterior, PTH intacta de 88,9 pg/mL (10,0-65,0) no primeiro doseamento, subsequentemente valores normais. A razão cálcio urinário/creatinina foi de 0,004 (cálcio urinário 2,2 mEq/24h; creatinina sérica 1,3 mg/dL; creatinina 1.164 mg/24h). A ecografia e a cintigrafia das paratiroides não revelaram alterações assim como a densitometria óssea. Atendendo ao estudo efetuado e à ausência de sintomas de hiperparatiroidismo foi considerado como provável o diagnóstico de hipercalcemia hipocalciúrica familiar pelo que foi solicitado estudo genético. Detetada, em heterozigotia, a variante patogénica c.1311C > A (p.Cys437X), no exão 4, do gene CaSR. Nesse contexto foi recomendado estudo dos familiares, alertando para a natureza benigna da alteração.

Discussão: A hipercalcemia hipocalciúrica familiar é habitualmente assintomática e caracterizada por hipercalcemia ligeira a moderada, hipocalciúria relativa, PTH intacta normal, normal-alta em certa de 20% dos casos, e níveis normais-altos de magnésio. É uma entidade benigna que não requer habitualmente tratamento específico. A importância do diagnóstico e rastreio familiar prende-se com a necessidade de distinção com outras entidades, nomeadamente o hiperparatiroidismo primário, a fim de evitar intervenções terapêuticas desnecessárias.

P38. HIPERPARATIROIDISMO SINTOMÁTICO GRAVE: UM PROBLEMA DO PASSADO NOS DIAS DE HOJE

S. Garrido, T. Pereira, A.M. Silva, S. Teixeira, A.R. Caldas, M.A. Ferreira, O. Lima, C. Amaral, C. Freitas, A. Carvalho, J. Vilaverde, R. Carvalho, F. Borges

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Serviço de Anatomia Patológica. Hospital de Santo António. Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: O hiperparatiroidismo primário é a causa mais frequente de hipercalcemia. Com o desenvolvimento dos cuidados de saúde, o diagnóstico é cada vez mais precoce e acidental, sendo raros os casos de doença sintomática.

Caso clínico: Homem de 34 anos, com antecedentes de HTA, pancreatite aguda alitiásica em 2009 e quadro não valorizado de dores ósseas, fraqueza muscular marcada com limitação da marcha, obstipação, polidipsia, poliúria e alterações do comportamento nos últimos 4 anos. Admitido por fractura patológica subtrocantérica. Do estudo efectuado, constatada hipercalcemia grave, PTH-dependente (cálcio ionizado 2,44 mmol/L, PTH 3.000 pg/ml); cintigrafia com sestamibi com foco de hiperfixação na paratiróide inferior esquerda. Foi documentada doença óssea, com osteoporose, osteíte fibrosa cística e tumor castanho a nível da tíbia; assim como doença renal, com litíase, nefrocalcinose, insuficiência renal crónica, diabetes insípida nefrogénica e acidose tubular renal distal (tipo 1). Foi realizada paratiroidectomia, com normalização da PTH. O pós-operatório foi complicado por síndrome de hungry bone. A anatomia patológica revelou um tumor de comportamento biológico incerto, com imunoreactividade para calcitonina e

chromogranina. Actualmente, o doente encontra-se clinicamente melhorado e com cálcio sérico controlado, sob suplementação de cálcio (carbonato de cálcio 2.000 mg/dia) e calcitriol.

Discussão: Este trabalho ilustra um caso de hiperparatiroidismo primário sintomático grave, raramente observado nos dias de hoje, e salienta a importância de um diagnóstico precoce a nível dos cuidados de saúde primários.

P39. CALCIFILAXIA LOCALIZADA APÓS PERFUSÃO DE GLUCONATO DE CÁLCIO: UMA CONSEQUÊNCIA RARA

M. Almeida Ferreira, T. Pinto Almeida, A. Giestas, A.R. Caldas, A.M. Silva, S. Teixeira, A. Carvalho, C. Freitas, J. Vilaverde, M. Sanches, C. Amaral, F. Borges

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Serviço de Dermatologia. Hospital de Santo António. Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: A calcificação dos tecidos moles pode ocorrer em várias situações, devido a factores locais ou sistémicos. Vários elementos influenciam este processo: calcemia e fosfatemia, pH dos tecidos, aporte sanguíneo e alteração da integridade dos tecidos.

Caso clínico: Mulher de 70 anos, que após duas cirurgias por hiperparatiroidismo primário, ficou com hipoparatiroidismo iatrogénico, necessitando de 11.250 mg de carbonato de cálcio e 50 µg de calcitriol por dia. Após três dias de suspensão da toma de cálcio, deu entrada no Serviço de Urgência com parestesias periorais e das extremidades e fraqueza muscular. À admissão apresentava mioclonias, sinal de Chvostek e insuficiência cardíaca descompensada. Anatomicamente tinha cálcio ionizado de 0,56 mmol/L. Foi internada para reposição de cálcio por via parentérica, tendo sido necessárias várias perfusões de gluconato de cálcio durante o internamento. Ao sétimo dia de internamento, surgiram sinais inflamatórios exuberantes na face extensora distal do antebraço direito, no trajecto venoso onde estava colocado o cateter utilizado para as perfusões de gluconato de cálcio. Parecendo tratar-se de flebite, retirou-se o cateter e iniciou-se analgesia e antibioterapia. Não houve resposta significativa a essas medidas terapêuticas. Progressivamente foram surgindo placas esbranquiçadas e duras no mesmo local. Teve alta com analgesia. As lesões desapareceram oito semanas após a alta.

Discussão: Durante a perfusão de gluconato de cálcio, pode ocorrer extravasamento para os tecidos moles em redor da veia onde está colocado o cateter, acumulando-se cálcio nesse local, o que desencadeia inflamação exuberante. As lesões típicas da calcificação podem surgir semanas após o extravasamento. O cálcio depositado é depois lentamente reabsorvido e desaparece sem deixar sequelas. Os autores apresentam este caso clínico para salientar que esta complicação, sendo rara, pode surgir quando se fazem perfusões de gluconato de cálcio e pode confundir-se com infecção, levando ao uso desnecessário de antibiótico.

P40. HIPOCALCEMIA CRÓNICA POR ANTICORPOS ANTI-RECEPTOR DO CÁLCIO: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

P. Marques, D. Macedo, J. Pereira, M. Vieira, V. Leite

Serviço de Endocrinologia. IPOLFG. Lisboa.

Introdução: O hipoparatiroidismo (HipoPT) é uma entidade clínica rara, mais comumente registada após cirurgia cervical, nomeadamente tireoidectomia. A secreção inadequadamente baixa ou inexistente de hormona paratiroideia (PTH) causa hipocalcemia, que se pode manifestar por sintomatologia neuromuscular, neuropsiquiátrica ou cardiovascular. HipoPT e pseudo-HipoPT são

causas comuns de calcificação dos núcleos da base, embora existam outras etiologias (esclerose tuberosa, doença mitocondrial, infeções, síndromes de Down, Cockayne ou Fahr).

Caso clínico: Apresenta-se o caso clínico de uma doente de 52 anos, ucraniana, sem antecedentes pessoais (nomeadamente cirurgia cervical), medicamentosos ou familiares relevantes, referenciada à consulta de Endocrinologia por hipocalcemia e calcificação bilateral dos núcleos da base em TC-CE, realizada para investigação de quadro de mialgias, fadiga, caibras e parestesias com 10 anos de evolução. Para além de hipocalcemia crónica grave (4,6 mg/dL), foi verificada hiperfosfatemia significativa (8,7 mg/dL), PTH indoseável (< 3,0 µg/mL) e doseamentos urinários baixos de cálcio, fósforo e magnésio, sendo a restante avaliação analítica e hormonal desprovida de alterações relevantes (função renal, vitamina D, função tiroideia e hipofisária). Perante este quadro, foram pesquisados anticorpos anti-receptor sensível do cálcio (anti-CaSR) que foram positivos, conferindo o diagnóstico de HipoPT autoimune que se suspeitava. Procedeu-se ainda à análise molecular do gene CaSR, que excluiu a presença de mutações germinais afastando a hipótese de hipocalcemia autossómica dominante. A doente está atualmente assintomática e normocalcémica após instituição de terapêutica com carbonato de cálcio e calcitriol.

Discussão: Embora rara, a hipocalcemia por HipoPT autoimune deve ser ponderada em doentes adultos, sem antecedentes de cirurgia cervical, medicação hipocalcemiante (como bifosfonatos) ou fenótipo sugestivo de doença genética, sobretudo quando são visíveis calcificações dos núcleos da base. PTH diminuída ou indoseável exclui pseudo-HipoPT, e doseamento positivo de anticorpos anti-CaSR estabelece o diagnóstico.

P41. ECOENDOSCOPIA E LESÕES DA PARATIRÓIDE: A PROPÓSITO DE 2 CASOS CLÍNICOS

L. Roque Ramos¹, P. Pinto Marques^{1,2}, J. de Freitas¹

¹*Serviço de Gastrenterologia. Hospital Garcia de Orta. Almada.*

²*Serviço de Gastrenterologia. Hospital da Luz. Lisboa.*

Introdução: A causa mais frequente de hiperparatiroidismo primário são os adenomas da paratiróide que em 16% dos casos têm uma localização ectópica. A ecoendoscopia pode identificar algumas destas lesões ectópicas quando estão próximas do esófago. Apresentam-se 2 casos de lesões da paratiróide diagnosticadas com ecoendoscopia.

Casos clínicos: O primeiro caso é de um homem de 60 anos, ex-fumador, admitido por tromboembolismo pulmonar. Na angio-tomografia apresentava uma massa paratraqueal direita com 47 mm de maior eixo. A broncofibroscopia com citologia respiratória não tinha alterações. Foi solicitada ecoendoscopia para punção aspirativa da lesão e o exame citológico revelou células da paratiróide. Paralelamente, o doente tinha hipercalcémia (13,5 mg/dl), hipofosfatémia (1,6 mg/dl) e hormona paratiróideia sérica de 683 pg/ml. Na cintigrafia 99mTc sestimibi realizada posteriormente, além da massa paratraqueal direita também havia hiperatividade paratiróideia no lobo inferior esquerda da tiróide. No segundo caso uma mulher de 59 anos pós menopáusia e com osteoporose foi admitida por uma crise paratiróideia com náuseas, vômitos e prostração, insuficiência renal aguda (3,2 mg/dl), hipercalcémia (19,5 mg/dl), hiperfosfatémia (5,2 mg/dl) e aumento da hormona paratiróideia sérica (3.125 pg/ml). Na tomografia torácica identificou-se uma massa retroesofágica com 60 mm de maior eixo. Foi pedida ecoendoscopia com punção aspirativa cujo estudo citológico revelou tecido paratiróideu. A cintigrafia 99mTc sestimibi foi concordante com a natureza paratiróide da massa. O exame anatomopatológico da lesão ressecada cirurgicamente foi de adenoma gigante quístico da paratiróide.

Discussão: A abordagem inicial do hiperparatiroidismo primário engloba a cintigrafia das paratiróides e a ecografia cervical. Nos 2 casos expostos a localização mediastínica das lesões e as suas grandes dimensões condicionaram a realização primária da ecoendoscopia para exclusão de neoplasia maligna não paratiróideia. Na literatura também está descrito o papel da ecoendoscopia na localização das lesões da paratiróide em doentes com hiperparatiroidismo persistente ou recorrente nos quais o estudo imagiológico não invasivo foi inconclusivo.

P42. NORMALIZAÇÃO DO CÁLCIO SÉRICO COM CINACALCET NUMA DOENTE COM HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA FAMILIAR

A.R. Caldas, M.H. Cardoso

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: A Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) é uma patologia autossômica dominante que resulta da mutação inactivadora do receptor sensível ao cálcio (CaSR). Em alguns casos associa-se a hipercalcemia grave e sintomática, para a qual não existe terapêutica médica ou cirúrgica eficaz. Com este caso pretendemos salientar a importância do diagnóstico diferencial de uma hipercalcemia persistente e expor o potencial terapêutico do Cinacalcet nos doentes com HHF sintomáticos.

Caso clínico: Mulher de 34 anos, observada no nosso Hospital por hipercalcemia sintomática mantida após remoção cirúrgica de 3 paratiróides hiperplásicas por suspeita de hiperparatiroidismo 1º. Hipercalcemia detectada 2 anos antes no contexto de estudo analítico por obstipação e fadiga persistentes. Osteoporose documentada por osteodensitometria, sem litíase renal. Filho com hipercalcemia assintomática. Estudo genético para MEN1 negativo. Cálcio corrigido pré-cirurgia 2,78 mmol/L (N: 2,20-2,5), com PTH 5,1 pg/mL (N: 15-65); cálcio corrigido após paratiroidectomia 2,86 mmol/L, com PTH 5,5 pg/mL. Excreção fraccional de cálcio 0,0062, a favor de HHF. Realizado estudo genético na doente e no filho, tendo sido confirmada a doença em ambos, devido à mutação c.2447T > C (p.Ile816Thr) em heterozigotia no exão 7 do gene CaSR. A doente manteve níveis elevados de cálcio plasmático e sintomas de fadiga, fraqueza muscular, obstipação e sintomas depressivos. Iniciou terapêutica com Cinacalcet 30 mg/dia, com normalização dos níveis de cálcio e melhoria sintomática, encontrando-se actualmente bem em termos clínicos e analíticos.

Discussão: A HHF deve ser sempre excluída em casos de hipercalcemia moderada e com história familiar positiva. Apesar de benigna e maioritariamente assintomática, associa-se por vezes a hipercalcemia grave e sintomática. Para além dos benefícios terapêuticos nos doentes com hiperparatiroidismo primário e secundário, o Cinacalcet pode também desempenhar um papel na abordagem terapêutica neste subgrupo de doentes.

P43. CARCINOMA DA PARATIROIDEIA - CASO CLÍNICO

F. Serra, R. Ferreira, C. Moniz, H. Simões, C. Saraiva, L. Raposo, J. Torrinha, M. Saraiva

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. HEM. CHLO.

Introdução: O carcinoma da paratiróideia (CP) é uma causa rara de hiperparatiroidismo primário (1-5% dos casos). Associa-se geralmente a hipercalcemia sintomática com atingimento renal e ósseo. Um valor muito elevado de PTHi com hipercalcemia marcada e uma massa cervical faz levantar a suspeita. O tratamento indicado é a paratiroidectomia e o diagnóstico definitivo é histológico.

Caso clínico: Mulher, 72 anos com antecedentes de HTA, litíase renal, obstipação e depressão. Referenciada por quadro com

1 ano de evolução, de disфонia, fraqueza muscular generalizada e aumento cervical esquerdo. Dos exames complementares salientava-se: creatinina 2,02 mg/dL, TSH 2,49 U/L, T4L 0,69 ng/dL (0,93-1,71), PTHi 1.511 pg/mL (15-68,3) Cálcio(s) 13,3 mg/dL. Ecografia cervical: lobo esquerdo aumentado com nódulo de predomínio sólido (33 × 39 × 50 mm). TC cervical confirmou nódulo, calcificado e heterogéneo, mergulhante, com desvio da traqueia sem estreitamento, sem adenopatias. Ecografia renal: quistos corticais e litíase bilateral. Radiografia crânio compatível com imagem de "sal e pimenta" na calote. Citologia suspeita de tumor folicular versus variante oncocítica de carcinoma papilar. Submetida a hemitiroidectomia esquerda e paratiroidectomia com excisão de massa paratiróideia inferior esquerda com 6 cm, verificando-se descida do valor de PTHi no pós-operatório imediato (3.467-319 pg/mL). Por hipocalcemia grave (5,7 mg/dL) pós cirurgia fez cálcio endovenoso e calcitriol. A histologia foi compatível com carcinoma da paratiróideia intratiróideu, totalmente ressecado. Um ano após, encontra-se estável, eutiroideia sob levotiroxina. Analiticamente: creatinina 3,42 mg/dL, cálcio 9,4 mg/dL, PTH 95,9, vitamina D 32 ng/mL. TC cervical sem evidência de recidiva.

Discussão: Apesar de ser uma causa rara, devemos considerar o diagnóstico de CP quando observamos uma calcemia muito elevada com níveis de PTHi 3 a 10 vezes superiores ao limite superior associado a massa cervical. A capacidade diagnóstica da citologia tem-se mostrado limitada. Neste caso, dada a ressecção total o prognóstico é bom, mas é essencial um seguimento regular já que a probabilidade de recorrência é maior nos primeiros 3 anos após a cirurgia.

P44. HIPOCALCEMIA TARDIA APÓS TIROIDECTOMIA TOTAL

J. Menezes Nunes, E. Rodrigues, D. Carvalho

Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar São João. Porto. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Introdução: O hipoparatiroidismo pós-cirúrgico é uma complicação bem conhecida e relativamente comum após tiroidectomia total. Pode ocorrer sob duas formas: hipoparatiroidismo transitório, no qual pode haver recuperação em semanas a meses após a cirurgia e hipoparatiroidismo definitivo. Estão descritos muito poucos casos de hipoparatiroidismo com aparecimento vários anos após a cirurgia. Descrevemos o caso de uma doente com aparecimento de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico 15 anos após tiroidectomia total.

Caso clínico: Doente do sexo feminino, submetida, em 1998, noutra instituição, a tiroidectomia total por carcinoma papilar da tiróide - estadio pT2N1bM0. Terá efectuado terapêutica ablativa com iodo, desconhece-se dose e resultado de cintilograma. Referenciada em Setembro/09, com 29 anos, a consulta de Endocrinologia para seguimento oncológico. Em Março/12, recorreu ao Serviço de Urgência, por quadro de parestesias das mãos com dedos em garra, onde foi diagnosticada hipocalcemia grave (Ca = 5,4 mg/dL [8,8;10,6], Ca²⁺ = 0,68 mg/dL [1,15; 1,35]). Verificou-se a resolução do quadro clínico após administração de gluconato de cálcio, tendo tido alta medicada com calcitriol e associação carbonato de cálcio com colecalciferol. Por iniciativa própria, suspendeu o calcitriol, por queixas de obstipação um mês após início de suplementação. O estudo posterior do metabolismo fosfo-cálcio revelou hipoparatiroidismo (PTH = 10,2 pg/mL [10;65], Ca = 4,1 mEq/L [4,2-5,1], Ca²⁺ = 2,04 mmol/L [2,26-2,64], PO₄³⁻ = 4,6 mg/dL [2,7-4,5], Mg²⁺ = 1,50 mEq/L [1,55;2,05]). Mantém-se em suplementação com calcitriol, carbonato de cálcio e colecalciferol, actualmente sem queixas e analiticamente controlada.

Discussão: O aparecimento tardio de hipocalcemia, na dependência de hipoparatiroidismo anos após tiroidectomia total, é uma patologia

rara. Os sintomas de hipocalcemia latente podem ser frustrantes, apresentando o doente apenas fraqueza, cansaço, irritabilidade e depressão que podem ser atribuídos a outras patologias. Embora a hipocalcemia geralmente ocorra após a cirurgia, a atrofia progressiva das paratiroides, levando à sua insuficiência anos após a cirurgia tireoideia, pode resultar num quadro tardio e latente de hipocalcemia.

P45. HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO SECUNDÁRIO AO LÍTIU: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

M. Marcelino¹, J. Silva¹, L. Lopes¹, L. Salgado², C. Lopes³, J. Jácome de Castro¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Medicina Nuclear; ³Serviço de Cirurgia. Hospital das Forças Armadas (HFAR).

Introdução: A terapêutica com lítio está indicada no tratamento da doença bipolar. Para além de uma maior incidência de bócio e de hipotireoidismo, o uso prolongado de lítio está associado a várias consequências metabólicas, nomeadamente a hipercalemia e o hiperparatiroidismo (HPT).

Caso clínico: Mulher, 64 anos, com antecedentes de doença bipolar e HTA. Medicada com lítio, quetiapina, bisoprolol e enalapril. Recorre à nossa consulta em Agosto de 2008 por BMN conhecido desde há vários anos e por níveis de cálcio elevados. Sem história conhecida de litíase renal. Na consulta é-lhe confirmado um BMN (com citologia benigna dos nódulos) e um hiperparatiroidismo primário (cálcio 10,6, fósforo 2,06, PTH 256, clearance creatinina 73 ml/min, cálcúria e função tireoideia sem alterações). Cintigrafia das paratiroides com sestamibi negativa. Osteodensitometria óssea com evidência de osteopénia (Tscore -2,0) ao nível da extremidade distal do rádio. Medicada com ácido alendróico 70 mg/semana. A hipótese de diagnóstico mais provável foi BMN e HPT secundários ao lítio (HPTL). Por não ser possível parar o lítio, decidiu-se manter vigilância. Após 1 ano, verifica-se franco agravamento da hipercalemia (cálcio: 12,8). Repete sestamibi, que mostra um aumento da captação do radiofármaco ao nível da paratiroide inferior esquerda, razão pela qual é proposta para cirurgia. Em Jan/2010 é submetida a tireoidectomia total e paratireoidectomia inferior esquerda. O DH revelou um adenoma da paratiróide com 13 × 12 × 8 mm e uma hiperplasia folicular, multinodular da tiroide. Pós operatório com normalização do cálcio e redução da PTH. Inicia terapêutica com levotiroxina 12 5ug/dia e mantém lítio. Durante 1 ano, a doente manteve níveis de cálcio normais e de PTH discretamente elevados. Repetiu sestamibi que foi negativo. Atualmente, mantém-se em vigilância na consulta de Endocrinologia, mantendo terapêutica com lítio.

Discussão: O HPTPL pode afectar uma ou várias paratiróides, pelo que o tratamento cirúrgico não é consensual. A individualização da terapêutica é essencial, sendo frequentemente necessária uma exploração bilateral. O rastreio atempado e vigilância do HPTL é essencial em doentes sob terapêutica com lítio, permitindo uma redução das comorbilidades associadas.

P46. HIPERPLASIA CONGÉNITA DA SUPRA-RENAL DE EXPRESSÃO TARDIA E GRAVIDEZ: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

I. Sarmiento Gonçalves, J. Sampaio, S. Malafaia, R.M. Príncipe, A. Sá Couto, P. Tiago Silva

Unidade Local de Saúde de Matosinhos.

Introdução: A hiperplasia da supra-renal congénita por deficiência de 21-hidroxilase, de transmissão autossómica recessiva,

deve-se a mutações no gene CYP21A2. Dependendo do impacto das mutações na função do gene, o fenótipo pode ir desde formas clássicas, cujo défice enzimático é completo ou grave, a uma forma não clássica ou de expressão tardia, cujo défice enzimático é parcial, geralmente diagnosticada na infância ou após a puberdade. Apesar de raras durante a gravidez, as doenças da supra-renal condicionam um risco acrescido de eventos materno-fetais adversos e, portanto, é essencial um diagnóstico precoce para se instituir uma vigilância e tratamento adequados.

Caso clínico: Primigesta de 21 anos referenciada à consulta de Saúde Materno-fetal às 14 semanas de gestação de uma gravidez espontânea. Tinha como antecedentes uma hiperplasia congénita não clássica da supra-renal diagnosticada por pubarca precoce e hirsutismo aos 8 anos de idade. Apresentava ainda história familiar de hiperplasia da supra-renal e ganglioneuroblastoma em familiar de primeiro grau. Durante a gravidez foi pedido estudo genético que confirmou o diagnóstico e revelou tratar-se de uma heterozigota composta para uma mutação causadora da forma clássica simplesmente virilizante (p.Ile172Asn no exão 4) e outra mutação causadora da forma não clássica (p.Val281Leu no exão 7) de hiperplasia congénita da supra-renal. A gravidez foi vigiada por uma equipa multidisciplinar de Endocrinologia e Obstetrícia, tendo sido medicada com metilprednisolona e detectada restrição do crescimento intra-uterino no terceiro trimestre. Esta culminou no nascimento de um recém-nascido saudável do sexo feminino.

Discussão: A vigilância de doentes com hiperplasia congénita da supra-renal, em especial durante a gravidez, é complexa e requer uma abordagem multidisciplinar. Este caso ilustra os parâmetros endocrinológicos e a evolução de uma gravidez espontânea numa doente heterozigota composta para a forma não clássica de hiperplasia congénita da supra-renal, cujo desfecho materno-fetal foi favorável.

P47. HIRSUTISMO GRAVE: UM CASO CLÍNICO

A. Palha, T. Sabino, A. Agapito

Serviço de Endocrinologia. Hospital Curry Cabral. Centro Hospitalar de Lisboa Central. EPE.

Introdução: O hirsutismo pode afetar 5-10% das mulheres em idade fértil, sendo a hiperplasia congénita da supra-renal (HCSR) forma não clássica responsável por 1-15% dos casos. Os autores descrevem um caso clínico de hirsutismo exuberante devido a défice de 21-hidroxilase de expressão tardia.

Caso clínico: Mulher, 45 anos, referenciada à consulta de Endocrinologia em Março 2012, por hirsutismo, com início na puberdade, de carácter progressivo com agravamento marcado nos últimos dois anos. História pregressa de oligomenorreia, infertilidade secundária (aborto espontâneo-1º trimestre aos 27 anos) e amenorreia desde os 32 anos, interpretada como menopausa precoce. Exame objetivo: IMC 29,4; gordura de distribuição centrípeta; fácies lunar, sem rubiose; acantose nigricans (região cervical posterior; axilar); hirsutismo grave (score 24 Escala Ferriman- Gallwey), com predomínio face, peri-areolar, abdómen, dorso e coxas. Sem outros sinais de virilização. Exames complementares: Androstenediona > 10 ng/mL (0,3-3,3); 17-OHP 36,67 ng/mL (0,2-1,8); DHEA-SO4 549 µg/dL (35-430); Testosterona total 2,19 ng/mL (0,04-0,8); Testosterona livre 6,80 pg/mL (ND-1,55); ACTH 33,9 pg/mL (ND-46); Cortisol: sérico 16,8 µg/dL (5-25); urinário 38 µg/dia (20-90), Pós-DXM (1 mg) 1,18 µg/dL. FSH 4,7 mUI/mL (2,8-11,3); LH 1,7 mUI/mL (1,1-11,6); 17β Estradiol 84 pg/mL (ND-160); Prolactina 26,73 ng/mL (1,9-25); Ag CA 125 negativo. Prova Synacthen: 0' 60': 17 OHP (ng/mL): 26,90 155,2. 11-Desoxicortisol (ng/mL): 6,15 9,32 (< 8). Ecografia pélvica: fibromiomas uterinos (18 e 11 mm); áreas anexiais sem alterações. TC abdominal: imagem de

morfologia ovalar com maior eixo de 26 mm na supra-renal direita. Evolução: medicada com dexametasona 0,25 mg/dia, tendo-se assistido a uma rápida normalização dos níveis de androgénios.

Discussão: Neste caso, o diagnóstico tardio e ausência atempada de tratamento foram responsáveis pela exuberância clínica e impedimento de gravidez desejada. Importa ainda realçar as implicações biopsicossociais deste quadro.

P48. DOENÇA DE ADDISON E LINFOMA NÃO HODGKIN

F. Graça¹, P. Bogalho¹, A. Fernandes², M. Monteiro², S. Foreid³, A. Agapito¹

¹Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo. Hospital de Curry Cabral. Centro Hospitalar Lisboa Central EPE. ²Serviço Hematologia. Hospital de Santo António dos Capuchos. Centro Hospitalar Lisboa Central EPE. ³Serviço de Anatomia Patológica. Hospital São José. Centro Hospitalar Lisboa Central EPE.

Introdução: A etiologia mais frequente da Doença de Addison é autoimune, podendo também ser secundária a doença infecciosa, hemorrágica e por metastização/infiltração tumoral. A insuficiência suprarrenal por Linfoma não Hodgkin é uma entidade rara.

Caso clínico: Mulher de 76 anos, recorreu ao serviço de urgência (Setembro/2011) por astenia, adinamia, anorexia, vômitos e perda ponderal de 10 Kg, com 7 meses de evolução. A TAC abdominal detectou estase gástrica exuberante, espessamento parietal e lesões sólidas das suprarrenais: à esquerda com 90 mm e à direita com 50 mm. A biopsia gástrica permitiu o diagnóstico de Linfoma não Hodgkin células B MALT. Foi colocada endoprotese pilórica e iniciou quimioterapia em Novembro/2011. Em Fevereiro/2012, realizou TAC que mostrou redução das lesões das suprarrenais (à direita 12 mm e à esquerda 40 mm). Por suspeita de insuficiência suprarrenal, realizou doseamento de ACTH (332 pg/ml). Na primeira consulta de Endocrinologia (Março/2012), apresentava caquexia, prostração marcada, hiperpigmentação generalizada e tensão arterial de 120/67 mmHg. O estudo analítico confirmou Doença de Addison (ACTH 458 pg/ml e Prova de Synacthen com cortisol aos 60 minutos de 12,3 µg/dl). Iniciou hidrocortisona (10 + 5 mg/dia) com melhoria sintomática. Em Junho/2012, por agravamento do quadro clínico, repetiu TAC, que evidenciou aumento da lesão suprarrenal esquerda (60 × 40 × 84 mm). Fez biopsia guiada por TAC, cujo resultado foi Linfoma não Hodgkin células B MALT. A doente fez quimioterapia paliativa, vindo a falecer em Outubro/2012.

Discussão: O Linfoma não Hodgkin tipo MALT é uma causa rara de insuficiência suprarrenal. No caso descrito, é provável que a insuficiência suprarrenal pudesse já estar presente quando recorreu ao Serviço de Urgência, face ao achado imagiológico inicial.

P49. LINFOMA PRIMÁRIO BILATERAL DAS GLÂNDULAS SUPRA-RENAIS – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

R. Ferreira, F. Serra, C. Moniz, H. Simões, M. Oliveira, J. Costa, M. Saraiva

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Egas Moniz (CHLO). Lisboa.

Introdução: Os linfomas não Hodgkin com origem no sistema endócrino representam apenas 3% dos linfomas extra-nodais, e o local mais frequente é a tiróide. O atingimento das glândulas supra-renais é muito raro.

Caso clínico: Descrevemos o caso clínico de uma doente, 88 anos, sexo feminino, autónoma, observada no serviço de Urgência, com queixas, com 1 mês de evolução, de vômitos alimentares pós-prandiais, anorexia, perda de peso (4 kg), astenia

e febre. Havia sido, previamente, medicada com antibiótico (por suspeita de patologia infecciosa de etiologia a esclarecer), sem melhoria clínica. Ao exame objectivo, tendencialmente hipotensa, normoglicémica, sem adenopatias palpáveis, abdómen indolor, depressível, sem massas. Laboratorialmente, destacava-se anemia (Hb 8,8 g/dL), hiponatrémia (Na 125 nmol/L) e PCR positiva (15 mg/dL). A TC abdominal revelou “glândulas supra-renais aumentadas bilateralmente, a supra-renal (SR) esquerda com 11 cm de maior diâmetro, moldando o estômago e projectando-se superiormente adjacente à aorta abdominal; a SR direita com 8 × 4 cm”. Foi internada no serviço de Endocrinologia para esclarecimento da situação clínica. O doseamento hormonal foi compatível com lesões não funcionantes e a prova de synacthen foi positiva para insuficiência supra-renal. A doente iniciou reposição com hidrocortisona. A TC toraco-abdomino-pélvica revelou “volumosas massas das glândulas supra-renais, sólidas, heterogêneas; derrame pleural esquerdo; ausência de adenopatias ou lesões secundárias”. Foi efectuada biópsia guiada por TC da SR direita, cuja histologia foi compatível com linfoma não Hodgkin B difuso de grandes células. Registou-se rápido agravamento clínico, do ponto de vista respiratório, com falecimento da doente.

Discussão: O linfoma não Hodgkin primário das glândulas supra-renais é uma patologia muito rara. Geralmente, o atingimento é bilateral (em cerca de 70% dos casos) e pode manifestar-se por insuficiência supra-renal. Dado o seu mau prognóstico, é importante um alto grau de suspeição clínica para a obtenção de um diagnóstico precoce e tratamento atempado.

P50. METASTIZAÇÃO SUPRA-RENAL EM DOENTE COM CARCINOMA SARCOMATÓIDE PULMONAR – TRATAMENTO CIRÚRGICO OU MÉDICO?

J. Menezes Nunes^{1,2}, E. Lau^{1,2}, A. Varela^{1,2}, A. Magalhães^{1,2}, F. Guerra¹, J. Queirós¹, A. Magalhães^{2,3}, H. Queiroga^{2,3}, J. Costa⁴, M. Guimarães⁴, I. Lopes⁵, T. de Sousa⁵, F. Cruz^{2,5}, D. Gouveia⁶, P. Cabral Bastos⁶, D. Carvalho^{1,2}

¹Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Pneumologia; ³Serviço de Anatomia Patológica; ⁴Serviço de Urologia; ⁵Serviço de Cirurgia Cardiorádica. Centro Hospitalar São João. Porto. ⁶Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Introdução: A metastatização para a glândula supra-renal ocorre em percentagem variável, dependendo da localização do tumor primitivo. Embora geralmente unilateral, pode ocorrer bilateralmente em até 10% e exige estudo funcional e equipa multidisciplinar para decisão terapêutica.

Caso clínico: Homem, 52 anos, submetido a lobectomia superior direita e esvaziamento ganglionar do mediastino em Agosto/11 por nódulo pulmonar (FDG-PET mostrando apenas hipermetabolismo no respectivo nódulo). A anatomia patológica revelou carcinoma sarcomatóide, variante pleomórfica - pT2a N0 R0. Fez QT adjuvante e manteve-se em seguimento. Em TC de follow-up de Maio/12, destaca-se volumosa massa renal esquerda, de 14 cm × 11 cm, de textura mista. Efectuou RM abdominal que revelou massa com 12,9 × 13,3 × 13,2 cm, na topografia da supra-renal esquerda, condicionando desvio das estruturas adjacentes, com contornos regulares mas textura marcadamente heterogênea, sugerindo hemorragia intra-lesional. Dados os antecedentes de carcinoma pulmonar, equacionou-se a probabilidade de corresponder a metástase hemorrágica. Na supra-renal direita observava-se massa com 3,9 × 4,8 × 5,0 cm, sem perda de sinal em oposição de fase (não correspondendo assim a adenoma), relativamente homogênea e de contornos bem definidos, assumindo características inespecíficas mas indiciando suspeição, atendendo à lesão da supra-renal contra-lateral.

Clinicamente sem queixas, normotenso e sem alterações ao exame objectivo, nomeadamente sem estigmas cushingóides. O estudo hormonal efectuado não revelou alterações. FDG-PET revelou fixação apenas a nível das glândulas supra-renais e o cintilograma ósseo focos de hiperfixação na costovertebral direita de D5 e no corpo vertebral de D8, compatíveis com patologia óssea focal. Submetido a suprarrenalectomia bilateral, a anatomia patológica revelou metástases do carcinoma pleomórfico do pulmão anteriormente diagnosticado em ambas as supra-renais.

Discussão: As involúares dimensões das massas, o seu carácter bilateral e as dificuldades de decisão terapêutica são factores importantes a realçar.

P51. CARACTERIZAÇÃO DA PATOLOGIA TIROIDEIA PRESENTE NUMA POPULAÇÃO SUBMETIDA A TRANSPLANTE RENAL

S. Gouveia¹, M. Bastos¹, C. Baptista¹, R. Alves², C. Ribeiro¹, A. Vieira¹, M. Alves¹, J. Saraiva¹, C. Moreno¹, A. Mota³, M. Carvalheiro¹, F. Carrilho¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Nefrologia; ³Serviço de Urologia e Transplantação Renal. H.U.C. C.H.U.C. E.P.E.

Objetivo: Caracterizar a patologia tiroideia diagnosticada em doentes submetidos a transplante renal seguidos actualmente na Consulta.

Métodos: Analisaram-se os seguintes parâmetros relativamente à amostra: sexo, idade no momento do transplante, idade actual, etiologia da I.R.C., tempo decorrido entre o transplante e o diagnóstico, presença de disfunção tiroideia, tiroidite auto-imune, bócio e nódulos tiroideus. Na patologia nodular foram avaliadas características do(s) nódulo(s), resultado citológico da punção aspirativa (CAAF) e anatomopatológico da tiroidectomia (quando realizada).

Resultados: Amostra com 63% mulheres. Idade média global: no momento do transplante- 44,1 ± 10,2; actual- 56,1 ± 10,3 anos. Etiologia da I.R.C.: indeterminada (34,6%), glomerulonefrite crónica (30,8%), nefrosclerose hipertensiva (11,5%), doença renal hereditária (7,7%), doença auto-imune sistémica (7,7%), nefrite intersticial crónica (3,8%) e vasculite (3,8%). Patologia tiroideia detectada posteriormente ao transplante em 74,1% da coorte. Disfunção tiroideia em 30,8% dos doentes. Destes, 50% manifestaram hipotiroidismo (75% pós-tiroidectomia; 25% pós-tratamento com l131) e 50% hipertiroidismo (50% bócio multinodular, 25% nódulo autónomo, 25% iatrogenia/amiodarona). Nenhum doente com disfunção apresentou anticorpos anti-tiroideus positivos. Excluindo doentes previamente tiroidectomizados, verificou-se a presença de nódulos tiroideus na totalidade da amostra e de bócio em 41,7%. Nódulos: diâmetro máximo de 19 ± 10,5 mm; 43,5% com pelo menos uma característica ecográfica suspeita. Realizada CAAF em 87,5% dos doentes (resultado: 100% "benigno"). Dos 5 elementos submetidos a tiroidectomia pós-transplante, um apresentou resultado anatomopatológico de microcarcinoma papilar.

Conclusão: À semelhança da população geral, a patologia tiroideia foi mais frequente em mulheres (63% amostra). O diagnóstico foi maioritariamente estabelecido após a transplantação. Idades mais avançadas conjugadas com um follow-up rigoroso e assíduo poderão justificar esta tendência. A não detecção de anticorpos associados à disfunção tiroideia nesta amostra é atribuível à terapêutica imunossupressora instituída. Registou-se igual frequência de hipo/hipertiroidismo, sendo o hipotiroidismo sempre iatrogénico. Um aporte de iodo normal-baixo (ausência de efeito Wolff-Chaikoff) poderá ter contribuído para este resultado inesperado.

P52. TIROIDITE POR MYCOBACTERIUM AVIUM NO CONTEXTO DE SÍNDROME DE RECONSTITUIÇÃO IMUNITÁRIA SISTÉMICA EM DOENTE COM INFECÇÃO POR VIH

D. Póvoas¹, L. Matos², J. Machado¹, F. Maltez¹

¹Serviço de Doenças Infecciosas; ²Serviço de Endocrinologia. Hospital de Curry Cabral. Lisboa.

Introdução: A Síndrome de reconstituição imune sistémica (SRIS) caracteriza-se por resposta inflamatória intensa e exacerbada após início de terapêutica antiretroviral combinada (TARVc), com agravamento clínico paradoxal ou eclosão de doença infecciosa quiescente. A probabilidade e intensidade da SRIS dependem maioritariamente do grau de depleção de linfócitos TCD4 previamente à introdução de TARVc e do rápido declínio do RNA do VIH após início da TARVc. A SRIS tem um espectro clínico diverso com predomínio de patogénios infecciosos, podendo ocorrer eventos não-infecciosos. As manifestações clínicas poderão ser sistémicas ou localizadas. Na infecção por *Mycobacterium avium* complex (MAC) a SRIS é relativamente comum. A doença por MAC na infecção VIH avançada é caracterizada por um processo disseminado, mas se associado à SRIS é geralmente localizado, apresentando-se com necrose caseosa de uma única região linfática.

Caso clínico: Mulher de 46 anos com infecção por VIH tipo 1, com imunodepressão avançada (6 linfócitos TCD4+, carga vírica > 100.000 cópias/mL) e infecção disseminada por *Mycobacterium avium* (mielocultura e urinocultura). Foi iniciada TARVc após 30 dias de terapêutica antibiótica com rifabutina, etambutol, claritromicina e ciprofloxacina; 2 semanas mais tarde, desenvolveu quadro de febre alta e tumefacção cervical anterior, confirmando-se nódulo tiroideu em ecografia. Citologia aspirativa compatível com bócio colóide e na cultura do aspirado isolou-se *Mycobacterium avium*. Função tiroideia normal e anticorpos anti-tiroideus negativos, linfócitos TCD4 de 44 células/mm³ e carga vírica VIH-1 de 90 cópias/mL. Foi realizada avaliação complementar exhaustiva que excluiu outras focalizações infecciosas. A doente teve evolução favorável com a manutenção da terapêutica (antibióticos e TARVc).

Discussão: Na infecção por *Mycobacterium avium*, as manifestações clínicas da SRIS são mais frequentemente febre e linfadenite localizada dolorosa. Embora estejam descritos na SRIS casos de tiroidite auto-imune e Doença de Graves, o nosso caso documenta uma apresentação involgar de tiroidite por *Mycobacterium avium*.

P53. CARCINOMA DA TIRÓIDE EM CRIANÇAS E JOVENS: CASUÍSTICA DO SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO – CHUC, EPE

J. Saraiva, C. Ribeiro, M. Melo, M. Alves, S. Gouveia, C. Moreno, D. Guelho, L. Gomes, M. Carvalheiro, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SEDM).CHUC. EPE. Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra.

Introdução: O carcinoma da tiróide em idade jovem é raro. A incidência aumenta significativamente a partir da adolescência. Apesar de apresentarem doença mais avançada e maior taxa de recorrência o prognóstico global é excelente.

Objetivo: Avaliação dos aspectos de diagnóstico, tratamento e seguimento dos doentes com carcinoma da tiróide com idade inferior a 20 anos seguidos no Serviço de Endocrinologia desde 1996.

Métodos: Análise retrospectiva dos dados de 19 doentes utilizando o programa SPSS 18.0.

Resultados: Foram estudados 19 doentes, 68,4% sexo feminino, idade média $15,9 \pm 3,4$ anos (9-20), seguimento médio $5,9 \pm 4,6$ anos (1-16). A tumefacção cervical foi a forma de apresentação mais frequente (11 doentes), 2 com adenopatia cervical, 3 diagnosticados incidentalmente. Nenhum com antecedentes de irradiação cervical, 9 (52,3%) com história familiar de patologia tiroideia, 5 (29,4%) com tiroidite autoimune. Ecograficamente 82,3% apresentava nódulos sólidos iso ou hipogénicos, 17,8% com microcalcificações, tamanho médio 2,3 cm (0,5-4,1). Citologia (n = 15): 2 (13,3%) colóide, 2 (13,3%) tumor folicular, 4 (26,7%) sugestiva de carcinoma papilar, 7 (46,7%) carcinoma papilar. Dezoito doentes submetidos a tiroidectomia total, 3 com esvaziamento cervical, um realizou lobectomia. AP: todos carcinomas papilares (3 variantes de pior prognóstico), 2 (10,6%) microcarcinomas, 6 (31,6%) multifocais, 4 (21,1%) com invasão vascular, 6 (31,6%) com metastização ganglionar. Dezasseis (82,4%) submetidos a terapêutica ablativa com ¹³¹I (em média 3,4 meses após a cirurgia). Todos sob terapêutica supressiva com levotiroxina. Seis doentes foram submetidos a terapêutica com iodo radioactivo (1 a 4 tratamentos), dose média cumulativa de 198mCi. Uma doente foi submetida a lobectomia pulmonar por metastização pulmonar bilateral. Última avaliação: 16 doentes livres de doença, 2 com tiroglobulina positiva e imagem negativa, 1 com metastização pulmonar com boa resposta ao tratamento.

Conclusão: Nesta série, todos os casos corresponderam a carcinoma diferenciado (15,7% com variantes de pior prognóstico). Metastização ganglionar cervical e à distância foi detectada em 31% e 5%, respectivamente. Estes resultados evidenciaram o bom prognóstico desta patologia mas não a maior agressividade descrita habitualmente nesta população.

P54. RADIOPROTECÇÃO NAS TERAPÊUTICAS DE CARCINOMA DA TIROIDEIA COM IODO-131 – A EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL DA LUZ

F. Rosário¹, T. Rézio², C. Loewenthal², L. Duarte¹, A. Martins¹, C. Fernandes¹, A. Velloza¹, R. Vieira², A. Garrão¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Medicina Molecular. Hospital da Luz.

Introdução: A terapêutica de carcinoma diferenciado da tiroideia com Iodo-131 faz parte da estratégia de seguimento desta patologia. A preocupação com a exposição da comunidade à radiação proveniente de doentes submetidos a terapêutica conduziu à instituição de normas de radioprotecção, que não são uniformes a nível internacional. Estas incluem o internamento em isolamento e restrições de contactos sociais num intervalo de tempo individualizado, dependente da radiação retida por cada doente. O impacto socio-económico destas medidas é importante.

Métodos: De Junho de 2011 a 31 de Outubro de 2012 foram efectuadas 107 terapêuticas com Iodo-131 para carcinoma da tiroideia no Hospital da Luz. Avaliámos as 93 terapêuticas efectuadas até 15 de Setembro de 2012 em termos de radiação retida na alta por cada doente em função da actividade utilizada, estímulo (hipotiroidismo vs TSHr) e dias de internamento.

Resultados: Em 87 terapêuticas a actividade utilizada foi 100 mCi, enquanto em 6 foi 150 mCi. Das terapêuticas sob 100 mCi, 19 foram sob hipotiroidismo e 68 sob TSHr. O período de internamento foi 3 dias em 59 doentes e 2 dias em 28. A radiação média retida na alta em doentes sob hipotiroidismo foi 18 μ SV/h em doentes com internamentos de 2 dias e 8,5 μ SV/h em internamentos de 3 dias, correspondendo a períodos de restrição de 14 e 7 dias. Sob TSHr a radiação retida foi 10,2 μ SV/h em internamentos de 2 dias e 4,1 μ SV/h para 3 dias, com 7 e 3 dias de restrições.

Conclusão: O tempo médio de restrições é o dobro em doentes sob hipotiroidismo em relação a TSHr. A radiação retida ao fim de

3 dias de internamento é cerca de metade da que se encontra ao fim de 2 dias, indicando que a estimativa de restrições geralmente feita pode ser excessiva.

P55. HIPOTIROIDISMO INDUZIDO POR SUNITINIB – PARTICULARIDADES E DIFICULDADES DO SEU TRATAMENTO

T. Azevedo¹, T. Martins¹, N. Cunha², F. Valido², H. Gervásio³, F. Rodrigues¹

¹Serviço de Endocrinologia; ²Serviço de Patologia Clínica; ³Serviço de Oncologia Médica. IPO Coimbra FG-EPE.

Introdução: O sunitinib é um inibidor de tirosina-cinase (ITC) que pode induzir hipotiroidismo por mecanismos não totalmente esclarecidos. A posologia habitual do sunitinib consiste em 50 mg por via oral durante 28 dias (fase On), seguidos de 14 dias de descanso (fase Off). Está descrito que a probabilidade de elevação da TSH aumenta ao longo dos dias de tratamento e a cada novo ciclo. O objectivo deste trabalho foi ilustrar com um caso clínico a dificuldade de tratar este tipo de hipotiroidismo.

Caso clínico: Doente do sexo feminino com 15 anos de idade, operada a GIST gástrico em 2007. Esteve sob imatinib 400 mg/dia entre Janeiro e Abril de 2008. Posteriormente esteve a fazer ciclos de sunitinib até Junho de 2010, estando desde então sob imatinib 800 mg/dia. Em Dezembro de 2008 apresentava-se em eutiroidia. Em Junho de 2009 foi documentado hipotiroidismo com TSH 42,8 μ UI/ml (VR: 0,4-4,0) e T4livre 0,67 ng/dl (VR: 0,8-1,8), apresentando a doente queixas de astenia e obstipação. Foi medicada com levotiroxina 100 μ g/dia. Os anticorpos antitiroideos eram indeseáveis e a ecografia tiroideia revelou textura glandular heterogénea, sem nódulos. Na altura em que esteve sob sunitinib, verificou-se uma grande variação de valores de TSH, especialmente se o doseamento era efectuado em diferentes momentos do ciclo, apresentando períodos de hipotiroidismo (TSH máxima 91,4 μ UI/ml, sob levotiroxina 125 μ g/dia) intercalados com hipertiroidismo (TSH mínima 0,24 μ UI/ml). Desde que está sob imatinib, tem-se reduzido gradualmente a dose de levotiroxina, estando actualmente sob 112 μ g/dia.

Conclusão: A terapêutica de substituição com levotiroxina no hipotiroidismo induzido pelos ITC é um desafio para o clínico. Sob sunitinib, os valores de TSH são oscilantes (vão subindo ao longo da fase On e podem recuperar na fase Off), conduzindo por vezes a um hipotiroidismo intermitente. A prolongada semi-vida plasmática da levotiroxina não permite ajustamentos rápidos do tratamento substitutivo.

P56. TIREOTOXICOSE GRAVE SECUNDÁRIA À AMIODARONA EM DOENTES DE MUITO ALTO RISCO CARDIOVASCULAR - QUANDO A CIRURGIA É UMA OPÇÃO...

M. Melo, S. Paiva, C. Moreno, J. Santos, I. Paiva, M. Carvalheiro, F. Carrilho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Introdução: A tireotoxicose secundária à amiodarona está associada a uma elevada taxa de mortalidade em doentes com disfunção do ventrículo esquerdo. A tiroidectomia, apesar do risco elevado, representa uma alternativa a considerar.

Casos clínicos: Apresentam-se os seguintes casos: 1º: homem, 61 anos, com miocardiopatia isquémica e insuficiência cardíaca (IC), portador de CDI, em lista de espera para transplante cardíaco, a quem

durante internamento nos cuidados intensivos (CI) em Abril/2012 foi diagnosticada tireotoxicose grave. Anticorpos anti-tiroideus (AAT) indeseáveis. Ecografia da tireóide-glândula aumentada, heterogênea e com vascularização diminuída. Havia cumprido tratamento com amiodarona até dois meses antes; durante o internamento fez duas perfusões por arritmia. Iniciou tratamento com metimazol, prednisolona (0,8 mg/Kg/dia) e colestiramina. Após melhoria, foi transferido para o Serviço de Endocrinologia, onde permaneceu até 30/5/12, com melhoria mas manutenção da tireotoxicose. A 14/6/12 foi internado por agravamento, com necessidade de aumentar o glucocorticoide; alta a 29/6/12. A 27/7/12 recorreu à Urgência por taquicardia, mantendo tireotoxicose. Foi enviado a consulta de Cirurgia para programação de tireoidectomia. Como na reavaliação seguinte (13/8/12) apresentou pela primeira vez valores de T4l e T3l normais, esta não foi concretizada. Manteve-se depois em eutiroidismo. 2º: homem, 59 anos, com miocardiopatia isquémica, portador de CDI desde 2007 (reanimado de morte súbita), medicado com amiodarona, sem possibilidade de suspensão. Desenvolveu tireotoxicose grave em 2010, com anticorpos negativos. Ecografia-tireóide aumentada, sem nódulos mas com alguma vascularização. Foi medicado com metimazol e prednisolona. Normalização da função tiroideia em 4 meses. 3º: mulher, 31 anos com displasia arritmogénica do ventrículo direito, portadora de CDI, medicada com amiodarona sem possibilidade de suspensão. Após perda de peso, foi detectada tireotoxicose grave. AAT indeseáveis; Ecografia-tireóide normal, ausência completa de vascularização. Foi medicada com metilprednisolona (0,5 U/Kg/dia). Normalização da função tiroideia em três semanas.

Discussão: A apresentação destes casos visa a discussão das diferentes opções terapêuticas em doentes de alto risco, assim como a possibilidade de manter o tratamento com amiodarona.

P57. HIPERPLASIA TÍMICA E DOENÇA DE GRAVES. CASO CLÍNICO

I. Sapinho, C. Coelho, A. Castela, A.C. Matos, A. Germano

Unidade de Endocrinologia e Serviço de Imagiologia. Hospital Fernando da Fonseca.

Introdução: Existe uma associação rara, mas bem documentada entre a hiperplasia do timo e a doença de Graves. Na maioria dos casos o aumento do timo é mínimo, contudo pode apresentar-se como uma massa mediastínica. Os mecanismos subjacentes à transformação tímica no contexto de hipertiroidismo por Doença de Graves não são bem compreendidos, mas presume-se que o processo auto-imune associado tenha um papel importante.

Caso clínico: Apresenta-se uma doente com 34 anos com doença de Graves e com uma massa mediastínica anterior com 2,4 × 1,8 cm, homogênea e com densidade tecidular na TC. Pelas características sugestivas de benignidade a massa foi interpretada como uma hiperplasia do timo associada à doença de Graves, pelo que se optou por tratar o hipertiroidismo e monitorizar a massa. Após a normalização da função tiroideia com antitiroideus de síntese, a TC aos 6 meses de seguimento mostrou o timo com morfologia conservada, dimensões e densidade adequadas ao grupo etário, sem definição de massas.

Discussão: Quando se detecta uma massa tímica com características de benignidade (homogênea, densidade tecidular, sem calcificações, sem áreas quísticas ou sem invasão dos tecidos adjacentes) num doente com doença de Graves, há indicação para tratar o hipertiroidismo e observar o timo por um determinado período de tempo, antes de se avançar para técnicas invasivas para esclarecimento da massa ou tireoidectomia. Com este caso, realça-se a importância do reconhecimento desta associação, de forma a evitar uma cirurgia desnecessária e os riscos que lhe estão associados.

P58. TIREOTOXICOSE INDUZIDA POR INTERFERON α – CASO CLÍNICO

R. Martins^{1,2}, C. Nogueira^{1,2}, S. Belo^{1,2}, G. Silva¹, J. Coelho¹, C. Costa^{1,2}, E. Trindade³, C. Castro-Correia^{1,2}, M. Fontoura^{1,2}

¹Unidade de Endocrinologia e Diabetologia Pediátrica; ²Unidade de Gastroenterologia Pediátrica. Serviço de Pediatria. Centro Hospitalar São João. ³Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Introdução: A ocorrência de disfunção tiroideia associada à terapêutica com Interferon α (IFN) é um efeito lateral frequente, ocorrendo em cerca de 40% dos doentes (considerando também os distúrbios subclínicos), pelo que se recomenda o seu rastreio por rotina. Pode apresentar-se como tireidite de etiologia auto-imune (Tireidite de Hashimoto ou Doença de Graves), tireidite destrutiva ou hipotiroidismo não auto-imune. O diagnóstico precoce e a orientação adequada são essenciais para prevenir complicações.

Caso clínico: Adolescente de 16 anos, sexo masculino, iniciou terapêutica com IFN peguilado e ribavirina por hepatite C. O estudo pré-tratamento revelou positividade dos anticorpos anti-tiroglobulina e anti-peroxidase, com função tiroideia normal. Três meses após o início do tratamento, o estudo analítico revelou tireotoxicose [TSH = 0,005 (Nr: 0,35-4,94); T3L = 5,99 (Nr: 1,71-3,71); T4L = 2,27 (Nr: 0,70-1,48)], com anticorpos anti-receptor TSH negativos. Na ecografia tiroideia, apresentava ecoestrutura heterogênea e aspecto pseudonodular, sem alterações no estudo Doppler, em provável relação com tireidite. Uma vez que não apresentava manifestações clínicas de tireotoxicose, decidiu-se manter vigilância. Por agravamento dos sintomas sistémicos relacionados com IFN, a dose do mesmo foi ligeiramente reduzida. Simultaneamente, verificou-se discreta melhoria da função tiroideia, mantendo ainda valores compatíveis com tireotoxicose, assintomática, permanecendo em vigilância.

Discussão: A presença de anticorpos antitiroideus prévia ao início da terapêutica com IFN é factor de risco para desenvolvimento de disfunção tiroideia auto-imune, habitualmente sob a forma de Tireidite de Hashimoto. O caso clínico descrito pode corresponder a tireidite destrutiva (menos provável face ao aspecto ecográfico) ou a fase tireotóxica de Tireidite de Hashimoto. A ocorrência de sintomas inespecíficos associados ao IFN dificulta a valorização de possíveis manifestações clínicas da tireotoxicose. Excepto nas situações de tireotoxicose grave, o tratamento com IFN deve ser mantido. Se necessária terapêutica dirigida ao hipertiroidismo, deve ser considerada ablação com I¹³¹ ou cirurgia (os anti-tiroideus não devem ser utilizados pela possível toxicidade hepática).

P59. AGRANULOCITOSE INDUZIDA PELO METIMAZOL: CASO CLÍNICO

E. Resende, M. Ferreira, M. Sá, S. Abreu

Serviço de Endocrinologia. Hospital Central do Funchal.

Introdução: Os antitiroideus de síntese mais usados no tratamento do hipertiroidismo são o metimazol e o propiltiouracilo (PTU). O efeito adverso mais temido destes fármacos é a granulocitopenia, que ocorre em menos de 1% dos doentes.

Caso clínico: Doente de 54 anos, sexo feminino, com diagnóstico de Doença de Graves desde 2009 e medicada com PTU, tendo suspenso terapêutica após 2 anos. Em janeiro de 2012 ocorre reaparecimento do hipertiroidismo, com TSH de 0,01 μ UI/mL, T4 livre de 3 ng/dl, anticorpos anti-receptor da TSH (TRAB) de 20,1 UI/ml. Foi medicada com metimazol 30 mg diários. Em março de 2012 iniciou quadro de febre e odinofagia, pelo que recorreu ao Serviço de Urgência; analiticamente com leucopenia (900/ μ L) e agranulocitose (0,0/ μ L), PCR de 195,5 mg/L. Radiologicamente evidência de pneumonia. Ficou

internada no isolamento, suspendeu-se o metimazol, iniciou-se antibioterapia de largo espectro e fator de estimulação de crescimento das colónias de granulócitos e macrófagos (CSF – GM 150 µ/dia), com boa recuperação clínica e analítica. Para controlo do hipertiroidismo foi introduzido soluto de lugol e em abril de 2012 a doente foi submetida a tireoidectomia total. O diagnóstico anátomo-patológico revelou: “carcinoma folicular minimamente invasivo com 12 mm desenvolvido no contexto de hiperplasia nodular e de tiroidite de Hashimoto”. Em agosto de 2012 tinha TSH de 3,81 µUI/mL, T4 livre de 0,7 ng/dL, tireoglobulina < 0,1 mas anticorpo anti-tireoglobulina de 1.022 UI/mL; foi aumentada a dose de levotiroxina. A ecografia revelava discreto tecido glandular na loca tiroideia.

Discussão: A monitorização apertada do leucograma em doentes tratados com antitiroideus de síntese é controversa; todos os doentes devem ser avisados para recorrerem rapidamente a um médico caso tenham febre ou odinofagia. Nesta doente, após eutiroidismo, a cirurgia foi usada como tratamento de Doença de Graves; porém, o diagnóstico histológico revelou um carcinoma folicular. Atualmente pondera-se terapêutica com 131 Iodo.

P60. LIPOMATOSE DIFUSA DA GLÂNDULA TIREÓIDE: UMA DOENÇA BENIGNA E RARA

E. Lau^{1,2}, P. Freitas^{1,2}, F. Gonçalves^{2,3}, J. Pardal⁴, C. Eloy^{4,5}, L. Matos-Lima³, D. Carvalho^{1,2}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Cirurgia Geral; ³Serviço de Anatomia Patológica. Centro Hospitalar de São João EPE. ⁴Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. ⁵Instituto de Patologia e Imunologia Molecular. Universidade do Porto.

Introdução: A lipomatose difusa da tireóide é muito rara e caracteriza-se pela infiltração extensa do parênquima tireoideu por tecido adiposo maduro que não se acompanha de acumulação de substância amilóide.

Caso clínico: Doente do género masculino com 47 anos de idade, seguido na consulta de Endocrinologia por hipotireoidismo desde os 13 anos, medicado com levotiroxina, sem evidência de alterações do desenvolvimento psicomotor ou do crescimento. Em 2002 efectuou ecografia tireoideia, que demonstrou formação sólida e heterogénea com 6,6 × 3,3 cm, sugestiva de formação lipomatosa. As biopsias por agulha fina efectuadas foram sempre inconclusivas. Em 2010 a tomografia e ressonância magnética cervicais mostraram a mesma formação lipomatosa a ocupar toda a loca tiroideia, prolongando-se para o espaço retro-faríngeo, com 15 × 6,5 × 4,9 cm. Foi efectuada microbiópsia, que demonstrou: “... tecido fibro-adiposo adjacente a foliculos tireoideus regulares...”. A função tiroideia estava normal, sob levotiroxina 125 µg. A exérese cirúrgica da massa cervical caracterizava-se por uma infiltração extensa do parênquima tireoideu por tecido adiposo maduro sem atipias. Estes achados morfológicos, e os antecedentes clínicos de tireoidectomia subtotal por “nódulo tireoideu” aos 3 anos de idade com as mesmas características histológicas permitiram efectuar o diagnóstico de lipomatose difusa da tireóide.

Discussão: A patofisiologia da infiltração adiposa do tecido tireoideu não está esclarecida. O tratamento definitivo é cirúrgico sendo a maioria das lesões benignas. O prognóstico desta entidade clínica é favorável.

P61. COMA MIXEDEMATOSO: UMA EMERGÊNCIA ENDÓCRINA RARA

E. Resende, M. Ferreira, M. Sá, S. Abreu

Serviço de Endocrinologia. Hospital Central do Funchal.

Introdução: O coma mixedematoso é uma emergência endócrina rara, mais comum em mulheres idosas. O seu diagnóstico pode

ser difícil dado ser uma entidade com início insidioso, sugerida clinicamente por alterações do estado de consciência – nem sempre coma – distermorregulação e um fator precipitante (frio, infeção, fármacos). Mesmo após o diagnóstico e tratamento adequado, a taxa de mortalidade continua a ser alta, podendo atingir os 50 a 60%.

Caso clínico: Doente de 68 anos, sexo feminino, com história de astenia arrastada e lentificação psicomotora, com hipotermia (temperatura timpânica de 34,5°) e edemas generalizados. Fica internada por suspeita de hipotireoidismo primário, que foi confirmado analiticamente, e inicia levotiroxina por via oral. Ao 6º dia de internamento o estado clínico da doente agrava-se: alteração do estado de consciência – coma – com hipotensão (86/43 mmHg), bradicardia sinusal (52 bpm) e gasimetricamente com hipoxemia (pO₂ de 36,4) com hipercapnia (131,4). Sem sinais de lateralização e normoglicémica. Foi transferida para a Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), onde foi efetuada ventilação mecânica e se iniciou terapêutica com levotiroxina e hidrocortisona por via endovenosa. Durante o internamento evidenciou-se uma pneumonia da base esquerda que foi tratada com amoxicilina + clavulanato e posteriormente com piperacilina + tazobactam, com boa evolução. Após ter estado internada 17 dias na UCI volta ao Internamento, de onde tem alta clinicamente bem e medicada para o ambulatório.

Discussão: Após a suspeita de coma por hipotireoidismo, a terapêutica deve ser iniciada imediatamente sem esperar pelos resultados da função tiroideia. O uso de corticosteróides é também recomendado, assim como a antibioterapia empírica (possível infeção). A idade avançada, a hipotermia acentuada ao diagnóstico e as alterações profundas do estado de consciência são fatores associados a mau prognóstico. O reconhecimento precoce e o tratamento atempado são cruciais para a sobrevivência.

P62. METÁSTASE DE CARCINOMA FOLICULAR DA TIRÓIDE: UMA LOCALIZAÇÃO INVULGAR

E. Resende, M. Sá, M. Ferreira, S. Abreu

Serviço de Endocrinologia. Hospital Central do Funchal.

Introdução: O carcinoma folicular da tiróide é o segundo tipo de neoplasia maligna mais frequente desta glândula (cerca de 10% dos carcinomas). A metastização, quando ocorre, é por via hematogénea e afeta mais frequentemente os ossos e os pulmões.

Caso clínico: Doente do sexo feminino, 75 anos, com antecedentes de tireoidectomia total em julho de 2010 por bócio multinodular, com diagnóstico anatomopatológico de “bócio colóide nodular de padrão microfolicular”. Medicada com levotiroxina 100 µg/dia. Em setembro de 2012 é enviada à consulta de Neurocirurgia por exoftalmia direita e diminuição da acuidade visual (4/10). Foi pedida TC-CE que revelou “lesão da base do crânio, fossa temporal e parede externa da órbita – provável meningioma”. Fez RMN encefálica que confirmou os achados da TC-CE. É submetida a craniotomia temporal e orbitozigotomia direitas em outubro de 2012, com excisão do tumor; o diagnóstico histológico revela: “ tecido tiroideu de padrão microfolicular infiltrando o tecido muscular e o tecido ósseo”. Foi contactada a Anatomia – Patológica que confirmou tratar-se de provável metástase de carcinoma folicular da tiróide; foi feita revisão da histologia das lâminas da tireoidectomia total, não se encontrando qualquer atipia citológica. Fez ecografia cervical, não se tendo visualizado tecido tiroideu, adenopatias ou formações expansivas com sede cervical. Na TC-CE de controlo – dúvidas de ainda existe massa tumoral, aguarda RMN para melhor caracterização. Fez TC tórax/abdómen/pelve que não revelou nenhuma imagem sugestiva de neoplasia. Analiticamente (novembro de 2012) com TSH de 0,45 uUI/ml (0,6-1,1), T4 livre de 1,0 ng/ml (0,5-4,7), tireoglobulina de 1.730 ng/ml (VR: 1,4-78), anticorpos antitiroideus negativos. Aguarda

realização de cintigrafia e terapêutica com ¹³¹I, assim como nova revisão das lâminas da tiroidectomia.

Discussão: Os autores gostariam de salientar a raridade da metastização orbitária de um carcinoma folicular da tiróide e a peculiaridade do caso clínico descrito.

P63. UM AZAR NUNCA VEM SÓ – DOIS EFEITOS LATERAIS GRAVES AO PROPILTIOURACILO

S. Garrido, T. Pereira, M.A. Ferreira, A.R. Caldas, A.M. Silva, S. Teixeira, A. Giestas, A. Marinho, A. Carvalho, C. Amaral, C. Freitas, J. Vilaverde, R. Carvalho, F. Borges

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Unidade de Imunologia Clínica. Hospital de Santo António. Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: Os antitiroideos de síntese são fármacos importantes no tratamento do hipertiroidismo. No entanto, podem estar associados a efeitos laterais que, apesar de raros, são potencialmente graves e obrigam à sua suspensão.

Caso clínico: Mulher de 65 anos, com antecedentes de doença de Graves diagnosticada em 2002 e em remissão até 2012. Por recorrência da doença, iniciou propiltiouracilo 150 mg/dia. Cerca de 2 meses após o seu início, no contexto de febre e odinofagia, foi diagnosticada agranulocitose grave (neutrófilos 20/uL), com necessidade de utilização de filgrastim (G-CSF) e suspensão do fármaco. Posteriormente desenvolveu um quadro de vasculopatia inflamatória de pequenos vasos difusa e grave, pANCA positivo, com atingimento pulmonar (pneumonia intersticial não especificada), cutâneo (púrpura palpável e úlceras de grandes dimensões), hematológico (pancitopenia), glandular (sialoadenite bilateral e provável pancreatite aguda) e esplénico (enfartes esplénicos), com necessidade de internamento em Unidade de Cuidados Intensivos. Iniciou bólus de metilprednisolona 1 mg/dia durante 3 dias, mantendo-se posteriormente sob prednisolona na dose de 1 mg/kg/dia, com evolução favorável e resolução progressiva das disfunções. Proposta para tiroidectomia total, que efectuou, tendo sido posteriormente orientada para uma Unidade de Cuidados Continuados para reabilitação.

Discussão: Este caso ilustra duas complicações graves dos antitiroideos de síntese, cujo diagnóstico depende de uma monitorização adequada e de um alto índice de suspeição. O diagnóstico obriga à suspensão dos antitiroideos de síntese e ao estabelecimento de uma estratégia terapêutica definitiva.

P64. THYROID STORM

G. Jorge, J. Meneses, E. Lau, K. Cardoso, C. Paulo, A. Carneiro, M.J. Silva, G. Castro, S. Andrade, M. Conceição, A. Varela, F. Guerra, D. Carvalho

Serviço de Endocrinologia. Unidade de Cuidados Intermédios. Hospital S. João. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Introduction: Thyroid storm is a rare, life threatening condition, characterized by severe clinical manifestations of thyrotoxicosis with a mortality of 30-60%. Early recognition and aggressive treatment is essential. Although thyroid storm can develop in patients with longstanding hyperthyroidism, it is often precipitated by an acute event such infection, trauma, etc. We describe a patient with long standing and poorly controlled thyrotoxicosis who presented acutely thyroid storm requiring intensive care.

Case report: A 59-year-old woman was admitted with a history of fever, episodes of moderate diarrhea, palpitations, tremor, inappropriate affected sweats and disorientation. She

had a past history of neurotic depression and Graves's disease for ten years, that was self optimally treated with suggestion of poor compliance contributing to this. She admitted taking propranolol irregularly and benzodiazepines. She also referred 10 kg weight loss. On admission she was apathetic, drowsy, tremulous, pyrexial, in atrial fibrillation, with a fast ventricular rate, tachypneic with evidence of congestive heart failure. She had exophthalmus and eyelid retraction, TVJ, smoth moderate sized goiter was palpable without any bruit over it. She had a tender right hypocondric and hypogastric without any palpable visceromegalia. Initial investigations revealed sligth liver disfunction, microcitic anemia, moderate thrombocytopenia, leucocyturia, and thyroid functions tests confirmed severe hyperthyroidism. TSH 0.000 UI/mL (0.27-4.2), FT 33.19 pg/mL (0.70-1.48), FT4 ng/dL (1.71-3.71), ALB 21.3 g/L (38-51), AST 53 U/L(10-31), Total billirrubin 2.84 < 1.2, glicose 185, PLT 143. The diagnose was acute thyroid storm with multi organ involvement based in a Burch-Wartofsky point score scale > 60. She was treated in the intensive care unit with propiltiuracil, digoxin IV, hydrocortisone IV, propranolol, paracetamol, amoxicillin, and fluid resuscitation. The clinical course was one of gradual recovery both clinically and biochemistry and she was transferred for the endocrine ward for fully recovering.

Discussion: We present this case because of its severity and rarity and in order to remind the practitioners that thyroid storm can occur, especially in an inadequately treated patient, as in the case described.

P65. VARIAÇÃO DOS VALORES DA CALCITONINA EM FUNÇÃO DA CALCEMIA EM DOENTE COM CARCINOMA MEDULAR DA TIROIDE METASTIZADO

L. Raposo, H. Simões

Hospital de Egas Moniz. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental.

Introdução: A produção fisiológica de calcitonina pela célula C é regulada pelo cálcio através de sensor de cálcio. Está bem documentado o papel do cálcio na estimulação da produção de calcitonina por células tumorais do carcinoma medular da tiroide justificando a sua utilização na investigação da hipercalcitoninémia. Em doentes com carcinoma medular da tiroide metastizado o tempo de duplicação da calcitonina é considerado relevante na avaliação da progressão da doença e da resposta a medidas terapêuticas. Apresenta-se caso clínico de carcinoma medular da tiroide, no contexto de MEN 2A em que a evolução dos valores da calcitonina acompanha a variação da calcemia e sem relação aparente com a progressão da doença.

Caso clínico: PP, sexo masculino, 28 anos, MEN 2 A, com mutação 638 do proto-oncogene RET, com carcinoma medular da tiroide submetido a tiroidectomia total em 2006 e com hipoparatiroidismo primário pós-cirurgia. Foi submetido posteriormente a várias intervenções cirúrgicas por metastização ganglionar cervical. Apresenta metástases hepáticas e ósseas conhecidas desde 2007. Fez radioterapia de metástases ósseas em 2008 e iniciou octreótido em 2008 para controlo de diarreia. Medicado habitualmente com L-tiroxina, alendronato, calcitriol e cálcio. Exames de imagem não têm mostrado progressão significativa da doença nos últimos 2 anos. Em abril de 2011 observou-se um aumento substancial do valor da calcitonina, de cerca de 8 vezes (35.834) por comparação com novembro de 2010 (2.978) e sem aparente agravamento da doença do ponto de vista clínico e imagiológico. Posteriormente os valores oscilaram entre 43.838 e 4.337 acompanhando os valores da calcemia.

Discussão: O presente caso clínico sugere a influência da calcemia nos valores da calcitonina e interroga valor do tempo de duplicação da mesma na avaliação da progressão da doença.

P66. O BÓCIO NO HOSPITAL GERAL DO HUAMBO - ANGOLA

M.M.O. Coelho, S.F.G. Mendes, E.P. Mendes, D.L.B. Paulo

Hospital de Angola.

Introdução: Realizou-se um estudo prospetivo da forma de apresentação clínica e epidemiológica do Bócio nos doentes da Consulta Externa de Cirurgia do Hospital Geral do Huambo (HGH), durante o período de 1 de Julho a 31 de Outubro de 2010. O diagnóstico foi realizado com base na Inspeção e Palpação. Foram classificados em 3 graus segundo a OMS.

Métodos: Variáveis estudadas: distribuição por grupo etário, sexo, tempo de evolução, tempo de evolução por município; grau, grau/município, grau/grupo etário. Foram observados 108 doentes com bócio.

Resultados: Registou-se maior frequência de bócio no grupo etário dos 31-40 anos com 36 casos (33,30%) seguido do grupo 41-50 anos com 30 casos (27,80%). Todos doentes, 108 (100%), eram do sexo feminino. Foram observados 48 doentes (44,40%) provenientes do Bailundo e 40 doentes (35,1%) eram do município sede, o Huambo. Os doentes com evolução do bócio de 6-10 anos, 40 doentes (37%) constituíram o grupo mais observado nas consultas externas. Entre estes, 19 doentes (45,7%) eram provenientes do município do Bailundo. Foram observados mais casos de bócio do Grau III, 51 doentes (47%). O bócio de Grau II e III ocorreu com mais frequência em doentes provenientes do município do Bailundo, 29 doentes (26,8%). O bócio de grau III foi mais frequente nos doentes do grupo etário > 61 anos com 9 casos (100%)

Conclusão: 1. Elevada frequência de bócio em mulheres entre os 30-50 anos de idade. 2. O Bócio grau III ocorreu em maior percentagem nos grupos etários mais avançados. 3. Elevada frequência de bócio nos doentes provenientes do município do Bailundo. 4. Maior frequência de bócio de graus mais elevados em doentes provenientes do Bailundo.

P67. STRUMA OVARIÍ MALIGNO EM IDADE FÉRTIL: 2 CASOS CLÍNICOS

A. Gonçalves¹, H. Vilar², T. Ferreira², R. Santos², V. Leite²

¹Hospital de Santa Maria. ²Instituto Português de Oncologia de Lisboa.

Introdução: Struma ovarii define-se como teratoma contendo mais de 50% de tecido tiroideu, destes, 5-37% malignizam. Os critérios histológicos de diagnóstico de struma ovarii maligno não são consensuais. Sendo uma patologia rara, a sua abordagem constitui um desafio de diagnóstico e tratamento.

Casos clínicos: Caso 1: doente 19 anos, nulípara, com struma ovarii maligno, diagnosticado pós-cirurgicamente (anexectomia direita por laparoscopia) na sequência de investigação de desconforto pélvico. No sentido de preservar a fertilidade e por não haver infiltração da parede tumoral, optou-se por tratamento conservador: terapêutica adjuvante com iodo 131 (100 mCi), e supressão com levotiroxina, após tiroidectomia com o objectivo de potenciar a eficácia da radioablação (tiroide histologicamente normal). Caso 2: doente com 33 anos, em 2011, após CA a nódulo cervical palpável, fez tiroidectomia total com disseção do compartimento central-ipsilateral, que revelou microcarcinoma papilar e metástase ganglionar. Após primeira terapêutica com iodo 131, 100 mCi, doseou-se tiroglobulina estimulada de 108 uUI/mL e a gammagrafia mostrava focos de fixação intensa na região cervical, mediastino superior, pulmão direito, região dorsal e fémur esquerdo, sem tradução em TC. Após segunda terapêutica com iodo 131, dose cumulativa de 200 mCi, a tiroglobulina estimulada foi indoseável,

e a gamagrafia sem focos de fixação anómalos. Nos antecedentes pessoais, destacava-se ooforectomia direita (2010), com identificação de struma ovarii benigno. Na revisão anatomopatológica da peça de ooforectomia, identificaram-se aspectos sugestivos de carcinoma papilar. A doente desejava preservar a fertilidade, pelo que, na ausência de invasão da parede tumoral e focos de hiperfixação pélvica na gamagrafia de corpo inteiro, optou-se por tratamento conservador. Há um ano sem evidencia bioquímica ou imagiológica de doença, sob supressão.

Discussão: A inexistência de critérios histológicos consensuais, torna equívoco o diagnóstico de malignidade, na ausência de invasão local ou de metastização. Os carcinomas da tiroide, raramente, podem estar associados a metástases no ovário, que se distinguem do struma ovarii maligno pela ausência de componente teratomatoso.

P68. SÍNDROME DE MARINE-LENHART – UMA CAUSA RARA DE HIPERTIROIDISMO

C. Esteves, C. Neves, D. Carvalho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar São João. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Introdução: A Síndrome de Marine-Lenhart é uma causa rara de hipertiroidismo que se caracteriza pela presença simultânea de características associadas à doença de Graves e aos bócios uninodular (doença de Plummer) ou multinodular tóxico. Alguns autores contestam a existência da síndrome e interpretam estes casos como hipertiroidismo com presença simultânea das duas etiologias. A presença de nódulos hiperfuncionantes em indivíduos com doença de Graves varia entre 0,8 e 2,7%.

Caso clínico: Apresentamos três casos de síndrome de Marine-Lenhart, em doentes do sexo feminino, com idades compreendidas entre os 50 e 57 anos de idade ao diagnóstico. Todos os casos apresentaram positividade dos títulos de anticorpos antitiroideos e TRAbs. À cintigrafia, foi possível confirmar a presença de captação difusa com um ou vários nódulos hiperfuncionantes, sem atenuação do parênquima circundante. Discussão: Os casos descritos apresentam critérios para síndrome de Marine-Lenhart. A doença de Graves é mais frequente em indivíduos jovens, enquanto a síndrome de Marine-Lenhart ocorre em indivíduos mais idosos, tal como a doença de Plummer. Conforme a literatura, trata-se de casos com tendência para a recidiva, pelo que o seu tratamento ideal é a tiroidectomia total.

Discussão: A Síndrome de Marine-Lenhart é uma etiologia controversa de hipertiroidismo. A sua identificação é importante uma vez que poderá ter implicações terapêuticas, nomeadamente preferência pelo tratamento cirúrgico.

P69. HIPOTIROIDISMO COM TRANSFORMAÇÃO EM HIPERTIROIDISMO: UM ACHADO POUCO FREQUENTE

M. Marcelino, J. Silva, D. Passos, J. Jácome de Castro

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital das Forças Armadas (HFAR).

Introdução: As 2 doenças auto-imunes da tiroide mais frequentes são a Tireoidite de Hashimoto (TH) e a Doença de Graves (DG). O seu diagnóstico faz-se através da presença dos anticorpos anti-peroxidase (AATPO) na TH e de anticorpos anti-receptor TSH (TRAbs) na DG. Os TRAbs podem ser activadores ou inibidores e provocar uma DG ou um hipotiroidismo (respectivamente) consoante a sua concentração e potência em cada indivíduo. A evolução de um doente em hipotiroidismo para um hipertiroidismo é pouco frequente.

Caso clínico: Mulher, 63 anos, com antecedentes de obesidade, síndrome depressivo e patologia osteoarticular. Recorre à nossa consulta em Nov2006 por agravamento da obesidade, com progressivo aumento ponderal, com um IMC 39 Kg/m². A Ecografia tiroideia revelou uma doença nodular da tiróide (com nódulo no lobo direito) e laboratorialmente apresentava uma TH (AATPO+) com função tiroideia preservada. Cerca de 1 ano após a 1ª consulta, a doente desenvolveu um hipotiroidismo subclínico (TSH: 11,0), razão pela qual iniciou terapêutica com levotiroxina (50 ug/dia). Citologia do nódulo benigna. Durante 4 anos de seguimento (2007-2011), manteve uma função tiroideia controlada sob LT4 50 ug/dia. Em Janeiro de 2012, a doente apresentava um hipertiroidismo subclínico (TSH:0,01). Reduziu-se progressivamente a dose de LT4 até suspender em Maio 2012, por manutenção de quadro de hipertiroidismo com perda ponderal de quase 5 Kg, palpitações, tremor e intolerância ao calor. Apresentava nessa altura, um hipertiroidismo, pelo que iniciou terapêutica com antitiroideus e beta-bloqueante. São-lhe pedidos uma cintigrafia tiroideia e TRAbs, que confirmaram a presença de uma DG.

Discussão: A distinção entre uma evolução de uma TH para uma DG ou de TRAbs inibitórios para activadores é, academicamente muito difícil. Se por um lado a presença prévia de AATPO favorece o diagnóstico de TH, também é verdade que é frequente a presença concomitante deste tipo de anticorpos com os TRAbs. No entanto, e tendo em conta a prevalência das respectivas doenças, a 1ª hipótese parece ser a mais plausível. Doentes com evidência destas flutuações requerem uma monitorização rigorosa da função tiroideia.

P70. CARCINOMA INDIFERENCIADO EM BÓCIO MULTINODULAR TÓXICO

M. Marcelino¹, P. Marques², L. Lopes¹, V. Leite², J. Castro¹

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital das Forças Armadas. ²Serviço de Endocrinologia. Instituto Português de Oncologia Lisboa Francisco Gentil.

Introdução: BMN em que existam nódulos tóxicos, deve realizar-se citologia dos restantes nódulos, cujas dimensões e características imagiológicas o justifiquem.

Caso clínico: Homem, 70 anos, referenciado à nossa consulta em 2008 por BMN. Evidenciava aumento recente do volume cervical e hipertiroidismo associado com TRAbs negativos. A ecografia tiroideia revelava nódulos maiores de 51 mm no istmo e de 38 mm no LE. Citologia benigna. TC cervico-mediastínica mostrava volumoso BMN compressivo, não mergulhante e cintigrafia tiroideia nódulo hiperfixante no LE. Iniciou terapêutica com metimasol e foi-lhe sugerida tireoidectomia total. O doente recusou cirurgia, suspendeu metimasol e abandonou o Serviço durante 3 anos. Em Dezembro de 2011, recorre ao Serviço de Urgência do HFAR por episódio de dispneia súbita. Referia ligeira rouquidão e discreta disfagia para sólidos. TC cervical mostrou aumento do LE com desvio da traqueia para a direita. Referenciado novamente à Endocrinologia, realiza ecografia tiroideia sobreponível à anterior. Citologia do nódulo istmico (Abril/2012) benigna. Laboratorialmente mantinha hipertiroidismo com TRAbs e calcitonina negativos. Reiniciou metimasol e foi enviado à otorrinolaringologia que confirmou parésia da corda vocal esquerda. Realizou nova TC-CT (3 meses após a última) suspeita de massa tumoral volumosa no lobo esquerdo e istmo da tiróide (70 × 60 × 50 mm) com invasão das partes moles adjacentes, da traqueia, do nervo recorrente, adenopatias cervicais homolaterais e mediastínicas. É, nesta altura, referenciado para a Consulta de Grupo da Tiróide do IPOL. Realiza broncofibroscopia (Maio 2012) com visualização de extensa infiltração tumoral da traqueia, com redução do calibre para 20%. Procedeu-se a dilatação mecânica, colocação de prótese e biópsia traqueal com DH carcinoma

pavimento-celular da tiróide (indiferenciado). Colocação de PEG por EDA. Por critérios de irressecabilidade, decide-se por tratamento paliativo com radioterapia (30 sessões em Junho-Julho/2012). Cerca de 1 mês após radioterapia, sem evidência de resposta, faz traqueostomia de urgência e vem a falecer 1 semana mais tarde por quadro de compressão cervical.

Discussão: Este caso é invulgar, pelo facto do nódulo tóxico estar situado no LE da tiróide, onde há franco envolvimento da lesão maligna. Provavelmente este nódulo ter-se-á preservado no decorrer da doença. A hipótese do nódulo tóxico ser o ponto de origem maligno parece-nos menos provável, dada a elevada diferenciação deste tipo de nódulos em oposição aos indiferenciados.

P71. EVOLUÇÃO DE CARCINOMA MEDULAR DA TIRÓIDE METASTIZADO

J.M. Nunes, E. Rodrigues, A. Vilarinho, A. Ferrão, R. Portugal, D. Carvalho

Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar São João. Porto. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

Introdução: O carcinoma medular da tiroide (CMT) é uma neoplasia rara, responsável por 5-8% das neoplasias tiroideias. A metastização à distância ocorre tardiamente, sendo a sobrevida de 51% ao 1º ano, 26% aos 5 anos e 10% aos 10 anos.

Caso clínico: Homem 73 anos submetido a cirurgia tiroideia em 1985, noutra instituição, por nódulo frio da tiróide. O resultado anatomo-patológico terá revelado carcinoma medular da tiróide, não tendo efectuado qualquer tratamento ou seguimento complementar. Em 2002 (63 anos) foi observado em Consulta de Cirurgia por bócio multinodular. Efectuou biópsia aspirativa do nódulo dominante e de gânglio cervical direito com resultado de nódulo colóide e metástase de CMT, respectivamente. Em Maio/02 foi submetido a tireoidectomia total com esvaziamento ganglionar cervical. Manteve calcitonina muito elevada, pelo que em Maio/03 é referenciado a Endocrinologia. Sem história familiar de neoplasia tiroideia e o estudo genético RET negativo. Para estadiamento, efectuou TC cervico-toraco-abdominal (Junho/03) com ausência de metástases e Octreoscan (Setembro/03) com hiperfixação apenas na região cervical direita. Em Setembro/03, por quadro confusional, recorreu ao SU, onde realizou TC com lesão temporal direita sugestiva de secundária, confirmada em RM. Exérese da lesão em Abril/04, cujo resultado foi metástase de carcinoma medular. Em 2004, diagnosticada metastização hepática irressecável pela sua localização. Mantém-se assintomático, com doseamentos de calcitonina e CEA elevados e estáveis, sem progressão imagiológica das lesões secundárias.

Discussão: Caso com longa evolução, 27 anos desde o diagnóstico inicial e 10 anos após metastização à distância. A metástase cerebral, rara neste tipo de neoplasia, diagnosticada em TC e sem imagem no octreoscan, assim como metastização hepática em localização anatómica impossibilitando ressecção, são aspectos que tornam este caso desafiante em termos de diagnóstico e tratamento.

P72. BAÇO ACESSÓRIO INTRA-PANCREÁTICO E FALSO DIAGNÓSTICO DE TUMOR NEURO-ENDÓCRINO: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

M. Marcelino, V. Leite

Instituto Português de Oncologia. Lisboa.

Introdução: Os baços acessórios podem ser identificados em cerca de 11% das TC abdominais. Apesar de haver referência a prevalências superiores em autópsias (17%), a localização intra-pancreática parece ser pouco frequente e pode constituir um

desafio no diagnóstico diferencial. São vários os casos publicados de baços acessórios interpretados como tumores neuroendócrinos.

Caso clínico: Mulher, 64 anos, com antecedentes de litíase renal, hiperuricemia, dislipidemia, síndrome depressiva, doença cerebrovascular e colecistectomia. Em Agosto de 2008, no contexto de um internamento por pielonefrite, é-lhe diagnosticado um hiperparatiroidismo primário. Submetida a paratiroidectomia inferior esquerda a 29.09.2009 com normalização da PTH intra-operatoriamente. Diagnóstico histológico (DH) de adenoma da paratiróide. Pós-operatório com quadro de pancreatite aguda de etiologia não esclarecida. Foi posteriormente documentada lesão sólida com 13 mm na vertente posterior da cauda do pâncreas. Citologia da lesão revelando alterações inflamatórias e CgA normal. Em Feb2010, mantinha hiperparatiroidismo. Coloca-se a hipótese de se tratar de um caso de MEN I e da lesão pancreática traduzir um tumor neuroendócrino. Estudo de DOTA-NOC (Jan2012) sugestivo de TNE da cauda do pâncreas. Repete CgA com 101,8 (< 100). Sugerida pancreatectomia caudal, realizada em Abril 2012. DH de baço acessório intrapancreático. Pâncreas sem alterações.

Discussão: O diagnóstico diferencial imagiológico entre um baço acessório intra-pancreático e um tumor pancreático (nomeadamente um NE) não é simples nem frequente. O Octreoscan e o DOTA-NOC não permitem uma distinção entre estas 2 entidades. Na TC, a semelhança de densidade entre a lesão pancreática e o baço, pode fazer suspeitar da presença de um baço acessório. A citologia endoscópica poderá ter um importante papel nesta distinção assim como a RM ou a cintigrafia com eritrocitos marcados com Tc99. Para um diagnóstico atempado, é necessário um grau de suspeição clínica na interpretação dos resultados imagiológicos, o que poderá evitar uma cirurgia desnecessária.

P73. UM FEOCROMOCITOMA NA UCICARDIOLOGIA – MIOCARDIOPATIA DE TAKOTSUBO INVERTIDA

B. Caldeira¹, T. Gomes¹, C. Esteves², T. Pimenta¹, J. Capela¹, C. Neves², L. Matos Lima¹, D. Carvalho², J. Costa Maia¹

¹Serviço de Cirurgia Geral; ²Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar São João EPE. Faculdade de Medicina do Porto

Introdução: Apresentamos o caso clínico de uma doente cujo diagnóstico de feocromocitoma foi realizado no contexto de uma miocardiopatia de Takotsubo (M.T.) invertida.

Caso clínico: Doente do sexo feminino, de 56 anos de idade, com história de Bócio Multinodular (BMN) e hipertensão arterial. Em Setembro de 2012, foi admitida na Unidade Cuidados Intensivos de Cardiologia por suspeita de enfarte agudo do miocárdio. O ecocardiograma de admissão revelou compromisso ligeiro da função sistólica do ventrículo esquerdo (FSVE). O cateterismo cardíaco mostrou ausência de doença coronária significativa e disfunção moderada da FSVE com hipocinésia dos segmentos basais e hiperkinésia apical. Apesar da terapêutica médica instituída manteve episódios recorrentes de taquicardia sinusal e crises hipertensivas associadas a vasoconstrição periférica marcada. Efectuou ressonância magnética cardíaca ao 9º dia de internamento onde se verificou recuperação da FSVE; Também foi diagnosticada, nos cortes abdominais volumosa lesão nodular na supra-renal direita com 45 × 31 × 41 mm sugestiva de feocromocitoma. Para estudo da lesão realizou MIBG que mostrou fixação na supra-renal direita compatível com feocromocitoma. O estudo analítico demonstrou marcada elevação das metanefrinas urinárias e das catecolaminas plasmáticas. Assumiu-se como causa do M.T. invertida o feocromocitoma, pelo iniciou terapêutica com fenoxibenzamina oral com melhoria. Apesar de apresentar BMN já estudado e não apresentar história familiar, realizou doseamentos de

calcitonina, cálcio, fósforo e PTHi que não apresentaram alterações. Foi submetida em Outubro de 2012 a adrenalectomia por via laparoscópica, sem intercorrências. Teve alta ao 2º dia. A histologia confirmou o diagnóstico de feocromocitoma. Actualmente a doente encontra-se assintomática.

Discussão: Este caso ilustra a importância da exclusão de feocromocitoma quando perante M.T. invertida, cuja frequência como apresentação inicial tem vindo a aumentar na literatura.

P74. AS ATIVIDADES DE AUTOCUIDADO NA PREVENÇÃO DO PÉ DIABÉTICO

Z. Sousa, S. Belo, D. Carvalho-Braga, D. Carvalho

Consulta Externa do Centro Ambulatório. Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar de São João, E.P.E. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto.

A pessoa com diabetes deverá estar capacitada para lidar com uma situação de doença e prevenção das suas complicações. O pé diabético é um dos motivos mais frequentes de hospitalização e determina um elevado risco de amputação. Por isso, o diabético é confrontado diariamente com a necessidade de desenvolver um conjunto de atividades de autocuidado com a Diabetes, onde se inclui o vigiar e cuidar dos pés. Para identificar os comportamentos de procura de saúde associados às atividades de autocuidado com a diabetes realizamos um estudo exploratório e transversal, com uma amostra de conveniência de 100 diabéticos, que frequentavam a consulta de Endocrinologia do Centro Hospitalar de São João: 57% do sexo masculino, idade entre 19-80 anos (média = 55,4 ± 15,6 e mediana = 57). Foi utilizado um formulário, que integrou a escala “Summary of Diabetes Self-Care Activities Measure” traduzida e adaptada para o contexto português. Os participantes foram questionados acerca dos cuidados com os pés durante os últimos sete dias (examinar, lavar e secar os espaços entre os dedos dos pés). Os resultados obtidos evidenciam níveis de adesão elevados nas atividades de autocuidado com os cuidados aos pés. Quanto à prática de examinar os pés, verificamos uma adesão média de 5,5 dias/semana, com um total de 71% dos participantes que os observavam diariamente e de 10% que nunca o tinham realizado na última semana. Quanto a lavar e secar os pés verificou-se uma adesão média de 6,5 e 6,3 dias/semana, com um total de adesão diária de 91% e 85% respetivamente. É necessário reforçar a educação terapêutica do diabético que frequenta a consulta sobre a importância dos cuidados a ter com os pés, para que se possa atingir maior nível de adesão a práticas adequadas, que contribuam para a prevenção do pé diabético.

P75. DIAGNÓSTICO DE TUMOR NEUROENDÓCRINO: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

M. Marcelino, D. Passos, J. Silva, L. Lopes, J. Jácome de Castro

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital das Forças Armadas.

Introdução: Os Tumores Neuroendócrinos (TNE) são neoplasias epiteliais com diferenciação predominantemente neuroendócrina, e podem ser originários da maioria dos órgãos do corpo. Em grandes séries, 10-13% dos TNE não têm origem definida, e são diagnosticados através do quadro clínico tipo e avaliação bioquímica, sendo na sua maioria bem diferenciados.

Caso clínico: Homem, 50 anos que recorre à nossa consulta (Dez 2000) por episódios súbitos flushing, com uma frequência semanal. Negava queixas de diarreia. Antecedentes de obesidade e um acidente de guerra com trauma hepático e pulmonar

(estilhaços). Referia consumo frequente de bebidas alcoólicas (60 g/dia) e toma esporádica de benzodiazepinas. Ao exame físico apenas a destacar uma obesidade (IMC 32,8 Kg/m²). Apresentava níveis persistentemente elevados de 5-HIAA (40,7; 37,7 e 46,4; VR:2-10 mg/24h, sob dieta rigorosa) e bradicinina plasmática (184; VR < 10 ng/ml). Níveis de serotonina, prostaglandinas E2, histamina e cromogranina A normais. Imagiologicamente realizou TC toraco-abdominal e Octreoscan (Maio 2001) sem alterações. Clister opaco, endoscopia alta e baixa foram normais. Ecocardiograma com evidência de hipertrofia ventricular esquerda com predomínio septal. PTGO com exclusão de acromegália. Catecolaminas e metanefrinas urinárias normais. Após cerca de 1 ano de seguimento (2002) com persistência do quadro clínico e laboratorial, decide-se iniciar terapêutica com octreótido 20 ug, IM, 28 em 28 dias. Manteve terapêutica mensal durante cerca de 10 meses, com franca melhoria clínica e normalização bioquímica. 1 ano mais tarde

(2003), suspendeu terapêutica por abandono da consulta. Três anos depois volta à consulta (2006) com queixas menos exuberantes de flushing mas com valores de bradicinina, histamina e 5-HIAA elevados. Faz 2 ciclos de lanreótido, sem melhoria bioquímica, razão pela qual suspendeu tratamento. Em 2009 volta a fazer novo TC toraco-abdomino-pélvico sem evidência de lesões. Desde 2006 até hoje, mantém episódios de flushing de menor intensidade e valores de 5-HIAA elevados (06.2012: 22,5 mg/24h). Cromogranina A negativa. Mantém-se sob vigilância, sem terapêutica e aguarda realização de DOTA-NOC para estudo complementar.

Discussão: O diagnóstico de TNE foi considerado devido ao quadro clínico sugestivo e ao doseamento persistentemente elevado de 5-HIAA. A melhoria clínica e laboratorial após 1ª terapêutica com octreótido também parece favorecer o diagnóstico. Contudo, não foi possível localizar o tumor (TC e Octreoscan), razão pela qual se optou pela realização de um DOTA-NOC.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Relatório de actividades dos Grupos de Estudo da SPEDM – Ano 2012

Breve apresentação do Grupo de Estudo de Cirurgia Endócrina da SPEDM (GECE)

A coordenação do Grupo de Estudo da Cirurgia Endócrina (GECE) da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia e Metabolismo (SPEDM) mudou recentemente pelo facto do Professor Doutor Cardoso de Oliveira ter renunciado ao cargo de Coordenador do GECE. Pelo facto foi nomeado para a coordenação do grupo pelo que passo a apresentar-me: Luís Manuel Rodrigues de Matos Lima, Chefe de Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de S. João e Coordenador da Unidade de Cirurgia Endócrina e Cervical.

Em primeiro lugar quero prestar a minha homenagem ao Professor Doutor Cardoso de Oliveira pela obra que, entre outras reconhecidas a nível Nacional, realizou em contributo da Cirurgia Endócrina e como primeiro coordenador deste Grupo de Estudo.

Nesta fase de integração agradecemos todo o apoio demonstrado pela Direcção da SPEDM na pessoa da Professora Doutora Maria Helena Cardoso.

O GECE é um grupo que deve ser constituído por profissionais de saúde das várias áreas e do maior número de hospitais, especialistas e internos de especialidade, que tenham como interesse comum o tratamento cirúrgico da patologia endócrina, nomeadamente da

tireóide, paratireóide e suprarrenal, e do seu seguimento segundo regras universalmente aceites. Existem já outros grupos que têm como objectivo os restantes tumores com origem endócrina.

Entendemos que a actividade de um grupo de cirurgia não pode desenvolver-se sem a colaboração das várias especialidades, já reunidas ou não em grupos ou sociedades, pois o tratamento da patologia a que se dedica é marcadamente multidisciplinar.

Para evitar a existência de duplicação de acções com o conseqüente desperdício de esforços é desejável que haja integração de/ou noutras iniciativas já em curso (algumas com a participação de elementos deste grupo) pelo que as linhas de acção serão discutidas em reunião a realizar com a Direcção da SPEDM.

Porto, 20 de Outubro de 2012

Relatório de actividades do Grupo de Estudo da Diabetes Mellitus (GEDM)



A página eletrónica do nosso Grupo de Estudos ficou ativa, sob responsabilidade dos seguintes elementos: Dra. Joana Costa, Dra. Léone Duarte, Dra. Selma Souto e Dr. José Silva Nunes.

Esta página eletrónica fornece informação científica destinada aos profissionais de saúde, com:

- Links para outras Sociedades Científicas.
- Links para várias revistas científicas na área da diabetes.
- Links para congressos nacionais/internacionais de endocrinologia e diabetes.
- Normas da Direcção-Geral da Saúde na área da diabetes e outras atualidades na área da diabetes.

Foi, igualmente, criada uma área destinada para o público em geral em que vários elementos do nosso Grupo de Estudos fornecem informações acessíveis sobre diabetes:

1. O que é a diabetes mellitus e quais os seus diferentes tipos
Dra. Joana Costa
2. Quem está em risco aumentado de desenvolver diabetes tipo 2
Dra. Joana Costa

3. Como se manifesta e como se diagnostica a diabetes
Dra. Filipa Lopes
4. Autovigilância dos níveis de açúcar no sangue
Dr. Silvestre Abreu
5. Monitorização contínua dos níveis de açúcar
Dra. Luísa Barros
6. Avaliação global do controlo na pessoa com diabetes
Dr. Pedro Carneiro de Melo/Dra. Carolina Lourenço
7. Tratamento da diabetes
Dra. Paula Mendes
8. Alimentação e diabetes
Dr. João Jácome de Castro/Dra. Maria Santana Lopes
9. Bombas de insulina
Dra. Luísa Barros
10. Abordagens “alternativas” na diabetes
Dr. M. M. Almeida Ruas
11. Perspetivas futuras no tratamento da diabetes
Dr. Miguel Melo
12. Complicações agudas da diabetes
Dra. Catarina Saraiva

13. Complicações crónicas da diabetes
Dra. Léone Duarte
14. Pé diabético
Dr. Rui Carvalho
15. Qualidade de vida na diabetes
Dra. Lídia Pereira Monteiro
16. Diabetes na infância e adolescência
Dra. Luísa Raimundo

17. Diabetes na grávida
Dra. Joana Queirós/Dra. Lídia Pereira Monteiro

José Silva Nunes
Coordenador do Grupo de Estudos
da Diabetes Mellitus da SPEDM

Lisboa, 25 de Novembro de 2012

Relatório de actividades do Grupo de Estudo de Dislipidemias (GREDIS)

Durante o ano de 2012 o Grupo de Estudos de Dislipidemias da SPEDM (GREDIS) reuniu-se duas vezes, em Março e Outubro, tendo-se dado início ao trabalho conducente ao lançamento de uma nova edição revista do manual “Dislipidemias em resumo”.

Esta 4ª edição justificava-se pelo facto de, além de já se ter esgotado a edição anterior do livro, terem ocorrido novidades significativas na área das dislipidemias nomeadamente com a publicação de novas recomendações conjuntas das Sociedades Europeias de Aterosclerose e de Cardiologia. Foram conhecidas as novas tabelas de risco SCORE, que incorporam o valor de C-HDL e definidos novos alvos terapêuticos para os diferentes grupos de risco.

Foram igualmente conhecidas as normas de orientação clínica da DGS, a nº 19/2011 sobre abordagem terapêutica das dislipidemias e a nº 66/2011 sobre prescrição de exames laboratoriais para avaliação de dislipidemias. Estas foram alvo de uma revisão crítica, liderada pelo Prof. Doutor José Luis Medina e Dr.ª Helena Ramos, respectivamente.

Para a publicação desta nova edição foi solicitado apoio à MSD, tal como nas edições anteriores, o qual muito agradecemos.

Elisabete Rodrigues
Coordenadora do GREDIS

Lisboa, Novembro de 2012

Relatório de actividades do Grupo de Estudos da Insulino-Resistência (GEIR)

Coordenadora: Paula Freitas

Subcoordenadores: Ana Cristina Santos e Luis Raposo

O GEIR – Grupo de Estudos da Insulino-resistência conta actualmente com 23 membros, sócios da SPEDM, não só Endocrinologistas como também investigadores das ciências básicas com interesse na área da insulino-resistência.

Das actividades efectuadas pelo GEIR destacam-se as seguintes:

1. O projecto PORMETS (PORTuguese METabolic Syndrome) coordenado pelo Dr. Luis Raposo continuou a ser produtivo. Em Janeiro de 2012 foi apresentada no XIII Congresso Português de Endocrinologia/63ª Reunião Anual da SPEDM que decorreu em Coimbra entre 26 e 29 de Janeiro uma comunicação intitulada: “Estudo PORMETS: Obesidade na população Portuguesa”. De referir também a apresentação do tema “Estudo PORMETS: marcador inflamatório” numa sessão da Reunião de Outono do GEIR de 2012. Neste ano foram submetidos para publicação dois artigos do estudo PORMETS:

- a) Prevalence of metabolic syndrome in Portugal.
- b) The development and validation of the Portuguese risk score for detecting type 2 diabetes and impaired fasting glucose (este artigo foi realizado em colaboração com uma investigadora do Department of Health Sciences, University of Leicester, Leicester, UK e com o Departamento de Epidemiologia Clínica, Medicina Preditiva e Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto).
Estão em fase final de preparação mais dois artigos (um sobre PCR e outro sobre obesidade do estudo PORMETS).

2. A 3ª edição on-line do Manual da Insulino-resistência continua em actualização, pela editora, Professora Doutora Helena Cardoso, e com o apoio do Laboratório Merck Serono, estando disponível no site do GEIR. Tem sido muito visitado este site.
3. O apogeu deste ano de 2012 do GEIR consistiu na quarta reunião de Outono que se realizou no dia 13 de Outubro de 2012 no Porto intitulada “A Luta contra a insulino-resistência”.

Foi uma reunião com elevada adesão, que contou com 96 participantes, 32 intervenientes diretos (moderadores, palestrantes e elementos do painel de discussão). De salientar que a maioria dos moderadores, elementos do painel de discussão e palestrantes da reunião eram membros do grupo.

A Comissão Organizadora foi constituída pelos seguintes elementos do Grupo: Ana Cristina Santos, Eva Lau, Luís Raposo e Paula Freitas e a Comissão Científica: Ana Cristina Santos, Conceição Calhau, Luís Raposo e Paula Freitas.

Este ano a reunião de Outono do GEIR teve 4 sessões (1 de investigação básica, 2 clínicas e 1 sessão clínica interactiva com televoto) e 2 conferências. Participaram 13 palestrantes (2 em conferências e 11 em palestras das várias sessões), 11 moderadores e 8 elementos dos painéis de discussão.

A sessão de investigação básica, constou de 3 palestras: “Running against the progression of prediabetes”, “Epigenética, Insulino-resistência e diabetes” e “Acido fólico, Insulino-resistência e Obesidade”. A sessão II de Investigação clínica, contou com 3 intervenções: “A imunidade inata e Insulino-resistência”, “O sistema renina-angiotensina e Insulino-resistência” e “Doença

mental e Insulino-resistência”. A sessão III foi uma sessão clínica interactiva com televoto, em que foram apresentados “Casos clínicos/debate: O doente no centro do tratamento da diabetes tipo 2. Novas perspectivas no tratamento da diabetes”. A Sessão IV foi também uma sessão de investigação clínica, em que foram apresentados os seguintes temas: “ Estudo PORMETS: marcador inflamatório” e “Insulino-resistência e cancro. Existe papel para a metformina?”. A sessão V de Investigação Clínica intitulada “Cirurgia bariátrica: Insulino-resistência, inflamação e dislipidemia: a visão de 2 centros” - Centro Hospitalar São João do Porto e Hospital São Sebastião da Feira. A conferência “Estudo ORIGIN: os benefícios da utilização a longo prazo de uma insulina logo no início da diabetes” foi proferida pela Professora Doutora Manuela Carvalheiro e a Conferência “Insulin resistance from the gut?” pelo Professor Doutor John Jones.

Esta reunião contou com palestrantes, moderadores e elementos do painel de discussão e também com um público

muito diversificado, onde existiu uma elevada interacção e não se restringiu apenas aos elementos do grupo ou sócios da SPEDM.

Ficam, deste modo, sintetizadas as nossas actividades referentes ao ano de 2012.

Por fim, convido todos os sócios da SPEDM e cibernautas a visitar o site do GEIR na internet, que se pode aceder em www.spedm-geir.org, onde estão também disponíveis algumas fotografias da reunião e onde brevemente será divulgada a data e local da próxima reunião assim como o regulamento de uma BOLSA de Investigação dirigida a internos ou jovens investigadores com interesse na área da insulino-resistência.

Paula Freitas
Coordenadora

Novembro de 2012

Relatório de actividades do Grupo de Estudos do Laboratório de Endocrinologia (GE-LEND)

No decurso do primeiro ano de actividade, o Grupo de Estudos do Laboratório de Endocrinologia desenvolveu os seguintes projectos:

1. Caracterização da actividade laboratorial, na área de Endocrinologia, a nível nacional.
2. Planeamento do “Estudo piloto sobre os níveis de Vitamina D na população portuguesa”.
3. Divulgação do diagnóstico molecular realizado na área da Endocrinologia.
4. Elaboração de um documento a submeter para publicação na Revista da SPEDM.

Caracterização da actividade laboratorial, na área de Endocrinologia, a nível nacional

Num primeiro tempo foi enviada, pelo GE-LEND/SPEDM, uma carta a todos os Directores dos Serviços de Patologia Clínica dos hospitais que disponibilizam consulta de endocrinologia. Nela, transmitia-se o desejo de dinamizar o GE-LEND e a necessidade de identificar os responsáveis pela área de endocrinologia laboratorial, para futuros contactos.

Em seguida, solicitámos a esses responsáveis a indicação dos testes executados e dos métodos de doseamento utilizados.

Toda esta informação está a ser compilada e os dados já reunidos foram apresentados numa reunião aberta a todos os responsáveis pela área laboratorial que responderam às nossas solicitações, realizada no dia 21 de Novembro, no Serviço de Patologia Clínica do Hospital Curry Cabral.

Nesta reunião foram, ainda, debatidas as acções a desenvolver para identificar os testes cujas metodologias são passíveis de interferir na avaliação clínica. Igualmente foi debatido o tema: “marcação CE e qualidade” e partilhada a experiência de cada participante em problemas relacionados com a rotina Laboratorial.

Planeamento do “Estudo piloto sobre os níveis de Vitamina D na população portuguesa”

Em Março de 2012, o GE-LEND contactou o Grupo de Estudos da Osteoporose e Doenças Metabólicas (GODOM) mostrando o seu

interesse na problemática da vitamina D e em colaborar/participar no projecto do GODOM. Nessa data realizou-se a primeira reunião que contou com a presença do Prof. Dr. Mário Mascarenhas, Dr.^a Paula Barbosa e elementos do GE-LEND. Posteriormente, ao longo de várias reuniões, foi possível delinear o protocolo deste estudo, o qual se encontra actualmente em fase de validação pelo Departamento de Epidemiologia da FMUP.

De acordo com esse protocolo a recolha de amostras será efectuada em dois tempos: Inverno e Verão. Sendo previsível o seu início em Janeiro de 2013.

Divulgação do diagnóstico molecular realizado na área da Endocrinologia

Foi realizada uma reunião entre os responsáveis pelo diagnóstico molecular na área da Endocrinologia, do IPO-Lisboa, IPO-Coimbra e IPATIMUP, tendo estado presentes a Doutora Branca Cavaco (IPO-Lisboa), a Dr.^a Rita Domingues (IPO-Lisboa), a Doutora Ana Luísa Silva (IPO-Lisboa), o Doutor Hugo Prazeres (IPO-Coimbra) e a Doutora Paula Soares (IPATIMUP, Porto).

Está a ser compilada informação sobre o diagnóstico molecular de síndromes endócrinas hereditárias, para ser posteriormente transmitida aos clínicos em geral. Nela serão identificados os diagnósticos já implementados, métodos utilizados, amostras biológicas, tempo de resposta, locais de realização, responsáveis, contactos, custos e documentação necessária. Será também incluída informação sobre os aspectos clínicos e moleculares de cada síndrome e *links* bibliográficos.

Foram contactados outros grupos que realizam diagnóstico molecular na área da Endocrinologia, para incentivar a sua participação na divulgação da informação acima referida.

Iniciou-se a discussão sobre a implementação de novos diagnósticos moleculares na área da Endocrinologia.

Em fase de conclusão, está também, um documento intitulado “Marcação CE e Qualidade: significado e implicações clínicas”, a ser submetido para publicação na revista da SPEDM.

Deolinda Madureira
Coordenadora

Novembro de 2012

Relatório de actividades do Grupo de Estudo de Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas (GODOM)

Durante o ano de 2012, os elementos do Grupo de Estudos de Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas foram convocados pelo secretariado e reuniram-se por diversas vezes. O tema principal de análise foi a vitamina D.

Vitamina D

Elaboração de um projecto para Estudo Clínico/Epidemiológico sobre os níveis da Vitamina D numa População Portuguesa, tendo-se realizado:

- a) Várias reuniões com membros do Grupo de Estudos GELEND da SPEDM, após contacto destes com o GODOM, para apresentação da problemática e do estado da arte sobre os doseamentos da vitamina D; os elementos do GODOM presentes foram informados do interesse e disponibilidade da indústria em patrocinar em parte um estudo de tal tipo.
- b) Vários contactos e reuniões com o Sr. Dr. Mário Carreira do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa e da Direcção Geral de Saúde e membros do GODOM, para a elaboração de um protocolo para um estudo de preparação para um outro a nível nacional, após recepcionar o Projecto elaborado pelos membros do GELEND e GODOM “Estudo piloto sobre níveis de vitamina D na população portuguesa”.
- c) Ainda no que respeita a um estudo piloto, início de contactos com o Sr. Prof. Doutor António Gouveia de Oliveira, docente e investigador do Departamento de Biostatística da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa.

Na data presente o Projecto elaborado “Estudo piloto sobre níveis de vitamina D na população portuguesa” está em fase de apreciação pelo Sr. Prof. Dr. António Gouveia de Oliveira.

FRAX

Em 2012, o Sr. Prof. Doutor José António Pereira da Silva pediu, à Direcção da SPEDM, a indicação de elementos da SPEDM para a elaboração da “Validação do algoritmo FRAX para a população portuguesa”.

Membros do GODOM reuniram-se com outros elementos de sociedades científicas nacionais, com especial interesse no estudo do tecido ósseo e patologia respectiva, tendo sido elaborado o algoritmo que foi posteriormente avaliado por elementos da Organização Mundial de Saúde de Portugal.

Na data presente, pretende-se a maior divulgação de tal ferramenta. Assim, alguns dados deste algoritmo já foram aceites para apresentação como comunicação livre nas “Jornadas do Instituto Português de Reumatologia”, (Lisboa, 29 de 30 de Novembro de 2012) e outros resultados foram submetidos como trabalho a ser apresentado no XIV Congresso Português de Endocrinologia/a 64ª Reunião Anual da SPEDM.

Após a validação da versão Portuguesa do FRAX, pretende-se agora avaliar até que ponto é que a ponderação dada nesse algoritmo a cada um dos factores de risco se mantém válida na população portuguesa.

Assim o trabalho imediato consistirá na identificação de indivíduos doentes que tenham sido avaliados para osteoporose há pelo menos 5 anos (idealmente 10) e colheita de dados suficientes para preencher o FRAX nessa data.

Mário Mascarenhas
Coordenador

Novembro de 2012

Relatório de actividades do Grupo de Estudo da Supra-Renal (GESR)

Secretariado: Isabel Paiva (Coordenadora), Ana Paula Marques e Inês Sapinho

Durante 2012 foram realizadas duas reuniões (em 24 de Março e 22 de Setembro) ambas na Biblioteca do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo e AGI Médica I dos CHUC – HUC.

Tiveram a presença de 9 colegas em Março e 8 em Setembro.

Na primeira Reunião foi apresentado e comentado um “Protocolo para o tratamento peri-operatório do feocromocitoma”, elaborado pela colega Márcia Alves, para utilização como “manual” na prática clínica e a ser distribuído no próximo Congresso Português de Endocrinologia. Foi também revisitado o trabalho apresentado pela colega Ana Paula Santos no XIII Congresso Português de Endocrinologia (Simpósio SPEDM/SEEN), em nome do Grupo, com o título: “Feocromocitomas e Paragangliomas: registo Nacional”. Verificou-se que, dado o número reduzido de Paragangliomas, teria cabimento a criação de um protocolo específico de recolha de dados em relação com esta patologia, para o seu estudo em separado.

Foi considerado que a actualização dos dados sobre carcinomas da supra-renal (diagnosticados de novo ou em seguimento) seria realizada de 2-2anos, dada a “fadiga” resultante de manter sempre o mesmo assunto em aberto.

Assim, foram eleitas como áreas de trabalho para 2012 e 2013:

- Realizar um estudo complementar dedicado exclusivamente aos paragangliomas, aproveitando os dados já recolhidos quando do trabalho dos feocromocitomas.
- Realizar um estudo multicêntrico sobre os incidentalomas da supra-renal.

Foi dado início a projecto com a construção de uma folha de recolha de dados (elaborada e apresentada na Reunião de Setembro pela colega Marta Ferreira), e foi decidido fazer a sua publicitação junto de todos os Serviços de Endocrinologia (mesmo aqueles que não têm tido representação no GET-SR), para uma avaliação mais global do impacto desta patologia no nosso movimento assistencial.

Para permitir uma maior homogeneidade na informação a considerar (planos de estudo clínico-laboratorial e imagiológico, tipo de cirurgia e estudo anatomo-patológico) considerou-se que a amostra poderia conter casos diagnosticados entre o início de 2005 até final de 2013, dando assim já informações em termos de seguimento.

A coordenadora deu seguimento a essa resolução, tendo feito um mail informativo aos Directores dos diferentes Serviços, dando conta do projecto e explicitando os seus objectivos: conhecer a prevalência actual desta patologia, as causas do seu diagnóstico, a evolução clínica e as determinantes de eventuais abordagens terapêuticas e seu resultado, assim como a duração do seguimento

considerada mínima para re-envio desses doentes ao médico assistente.

No que refere a comunicações e artigos para publicar, foi feito envio de resumo para o Congresso Português de Endocrinologia e está em elaboração um artigo sobre o trabalho dos feocromocitomas.

Ficou agendada a primeira Reunião do GET-SR de 2013 para data a definir durante o XIV Congresso Português de Endocrinologia - actualmente agendada para 26 de Janeiro de 2013 (das 19,15 às 20,15h) em espaço a ceder pela Comissão Organizadora.

O GET-SR agradece aos CHUC-HUC (AGI Médica I e Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo) a cedência do espaço da Biblioteca para realização das suas Reuniões.

Relatório de actividades do Grupo de Estudo da Tiróide (GET)



Durante o ano de 2012 o GET foi constituído por 32 membros: 24 endocrinologistas (representando hospitais do norte, centro e sul do país), 3 cirurgiões, 3 especialistas em Medicina Nuclear, 1 especialista em Biologia Molecular (investigação em patologia tiroideia) e uma Nutricionista.

O ano 2012 foi o ano dedicado ao doente da tiroide e em Fevereiro, na cidade do Porto, foi criada formalmente a ADTI - Associação das Doenças da Tiróide - cuja formação o GET apoiou e alguns dos seus membros constituem o conselho consultivo desta Associação, cujo objectivo principal é divulgar a importância da Tiróide e a necessidade de tratamento adequado das suas doenças.

Dentro da actividade científica realizada pelo GET destaca-se:

- No Congresso Anual da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia em Janeiro 2012, em Coimbra, o GET esteve presente numa mesa redonda sobre Doença de Graves, onde foram discutidos o tratamento médico e com Iodo 131 desta patologia e também a Oftalmopatia de Graves. Foi também realizado um mini inquérito aos presentes sobre a abordagem clínica na Doença de Graves.
- Em Fevereiro 2012 foi elaborada uma carta para o Conselho Nacional da Ordem dos Médicos a solicitar a inclusão das técnicas de Ecografia e Biópsia aspirativa da Tiróide, com e sem controlo ecográfico, no âmbito das competências da especialidade de Endocrinologia, propondo também os critérios necessários para a creditação destas técnicas de diagnóstico para os Endocrinologistas.
- Em Março foi enviada uma carta ao Infarmed alertando para a falta de estudos de bioequivalência entre as mesmas doses das diferentes marcas e do genérico de levotiroxina, e para o risco de troca do fármaco em doentes com hipotireoidismo ou carcinoma da tiroide. Posteriormente o Infarmed considerou a levotiroxina uma droga de estreita margem terapêutica que não deve ser substituída.
- Em Maio o GET reuniu-se em Coimbra, tendo sido uma reunião aberta a todos os colegas de Endocrinologia. Esta reunião teve como tema a Citologia da Tiróide:

Apresentação “Critérios para realização de biópsia aspirativa da tiróide”

Ana Paula Marques e Luis Raposo

Comentários

Cirurgia – Miguel Allen

Apresentação “Classificação Bethesda da citologia aspirativa da tiróide”

Evelina Mendonça - Sociedade Portuguesa de Citologia

Discussão

Almoço e discussão de assuntos vários do GET

- No dia 25 de Maio comemorou-se uma vez mais o Dia Mundial da Tiróide. O GET participou em várias entrevistas nos meios de comunicação social e foi realizada uma campanha informativa nalguns centros comerciais do país, em conjunto com a ADTI.
- No dia 24 de Setembro comemorou-se o dia de Sensibilização para o Cancro da Tiróide. Foi criado um folheto informativo, dedicado a este dia, e decorreram várias entrevistas acerca do cancro da tiroide na televisão, no rádio e em jornais, com a participação do GET.
- Foram publicados dois artigos na Acta Médica Portuguesa: “Iodo e Tiróide o que o clínico deve saber”¹ e “Aporte de Iodo nas crianças das escolas de Portugal”².
- Está a ser criado um novo folheto para doentes “Levotiroxina” que será distribuído no próximo congresso da SPEDM.
- As recomendações clínicas para realização de Citologia aspirativa da tiroide estão em curso e em fase de apreciação pelos membros do GET. Irão ser apresentadas em Janeiro 2013 no Congresso Anual da SPEDM. Sendo a patologia nodular da tiroide cada vez mais frequente pela grande acuidade dos aparelhos de ecografia e pelo grande número de ecografias pedidas por médicos de várias especialidades, cabe ao Endocrinologista determinar quais os nódulos que devem ser submetidos a citologia.

1. Limbert E et al. Aporte de Iodo nas crianças das escolas de Portugal. Acta Medica Potug. 2012;25(1).

2. Santana Lopes M et al. Iodo e Tiróide o que o clínico deve saber. Acta Medica Potug. 2012;25(3).

Maria João Oliveira
Coordenadora do GET

Novembro de 2012

Relatório de actividades do Grupo de Estudo de Tumores da Hipófise (GETH)

No ano de 2012, o GETH reuniu, como habitualmente, em 3 ocasiões:

Teve a 1ª reunião em Janeiro, coincidente com o Congresso Nacional de Endocrinologia, em Coimbra, essencialmente para definir o programa de actividades para 2012. Nessa reunião foram propostos e admitidos dois novos elementos, a Dra. Joana Saraiva e a Dra. Sofia Gouveia, ambas internas de Endocrinologia dos HUC.

A reunião de primavera do GETH realizou-se na Figueira da Foz, em 21/Outubro/12, tendo contado com o patrocínio do laboratório Ipsen.

A 1ª parte da manhã foi ocupada com a reunião do Grupo propriamente dito, com apresentação de 2 temas:

- Doença de Cushing e suprarrenalectomia – experiência de alguns hospitais portugueses: Dra. Isabel Torres, Dra. Raquel Martins. Foram apresentados dados referentes a 15 doentes, sendo 5 dos HUC (Dra. Isabel Paiva), 6 do Hospital Curry Cabral (Dra. Luísa Cortez) e 4 do Hospital Egas Moniz (Dr. Sequeira Duarte). Os doentes seguidos no Centro Hospitalar de S. João (4), foram apresentados pela Dra. Eva Lau, interna de Endocrinologia do referido Centro
- Prova da bromocriptina na acromegalia: Dra. Isabel Paiva, Dra. Alexandra Vieira (HUC). Foram também apresentados resultados da prova da bromocriptina em 79 doentes. O Prof. Luís Sobrinho felicitou as autoras pelo trabalho, incentivando-as a que os dados sejam também trabalhados por especialista em estatística, para conclusões mais esclarecedoras. Ficou decidido completar o trabalho em doentes de Cushing submetidos a suprarrenalectomia bilateral com os dados relativos ao desenvolvimento de síndrome de Nelson.

Após o intervalo, iniciou-se a 2ª parte da reunião, aberta a Colegas não pertencentes ao GETH Estiveram presentes 28 Colegas. Foi preenchida com 2 apresentações:

- Cushing disease and bilateral adrenalectomy: Dra. Raquel Martins – IPO-Porto.
- Medical Treatment of Acromegaly: Prof. Sebastien Neggens – Erasmus University, Roterdão.

Foram 2 excelentes apresentações, seguidas de sessão de perguntas e resposta.

Foram ainda apresentados os seguintes casos clínicos:

PASIREOTIDE RESISTANT CUSHING'S DISEASE – CLINICAL CASE

Eva Lau^{1,3}, A. Oliveira^{1,3}, C. Nogueira^{1,3}, C. Nogueira^{1,3}, E. Vinha^{1,3}, I. Bernardes², J. Pereira², DM. Carvalho^{1,3}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Neurocirurgia; ³Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Centro Hospitalar São João, Porto.

DUBIOUS ACROMEGALY DIAGNOSIS – DEVELOPMENTS

Sandra Belo, Raquel G. Martins, Ana Isabel Oliveira, Irene Bernades, Eduardo Vinha, Josué Pereira, Davide Carvalho

Centro Hospitalar São João, Porto.

PARTIALLY RESPONSIVE RECURRENT CUSHING'S DISEASE – CLINICAL CASE

Nogueira C^{1,4}, Oliveira A^{1,4}, Pereira J², Bernardes I³, Vinha E¹, Carvalho D^{1,4}

¹Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; ²Serviço de Neurocirurgia; ³Serviço de Neurorradiologia; ⁴Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Centro Hospitalar São João, Porto.

TUMOR DA HIPOFISE SECRETOR DE ACTH, COM CLINICA DE ACROMEGALIA E NODULOS NA SUPRA RENAL

Anabela Giestas

Centro Hospitalar do Porto

O GETH teve sua reunião de Outono no dia 27/Outubro/2012, em Quaias, tendo contado com o patrocínio do laboratório Pfizer. Estiveram presentes 29 Colegas, incluindo alguns não pertencentes ao Grupo. Queremos destacar ainda a presença da Professora Doutora Helena Cardoso, na sua qualidade de Presidente da SPEDM, o que muito honrou o GETH. Foi o seguinte o programa:

Presidente: Dra. Isabel Torres

IPO Porto / Porto / Portugal

Palestrante Internacional: Prof. Michael Buchfelder

University Erlanger /Nuremberg /Alemanha

9:30 h Boas Vindas

Dra. Isabel Torres

9:45 h Sessão 1

Moderadores: Prof. Doutor Luís Sobrinho

Dra. Isabel Ribeiro

5 Anos de ACROSTUDY - Revisão

Prof. Michael Buchfelder

10:15 h Discussão

10:30 h Apresentação e Discussão de Casos Clínicos

– Treatment dilemmas of Cushing disease: Case Report

Joana Saraiva, Isabel Paiva, Márcia Alves, Sofia Gouveia, Carolina Moreno, Daniela Guelho, Leonor Gomes, Manuela Carvalheiro, Francisco Carrilho

– Recurrent pituitary tumor – importance of an accurate classification at diagnosis and long term treatment options

Carolina Moreno, Isabel Paiva, Leonor Gomes, Luísa Ruas, Márcia Alves, Sofia Gouveia, Joana Saraiva, Daniela Guelho, Manuela Carvalheiro e Francisco Carrilho

11:15 h Pausa para café

11:30 h Sessão 2

Moderadores: Dra. Olinda Marques

Dr. Machado Carvalho

Getting the best out of pituitary MRIs

Prof. Michael Buchfelder

12:00 h Discussão

12:15 h Apresentação e Discussão de Casos Clínicos

– Persistência de Doença de Cushing

F. Serra, S. Duarte, C. Saraiva, M. Saraiva

– Macroprolactinoma resistente à terapêutica – Pode a compliance inicial ao tratamento fazer a diferença?

Ana Maia, Isabel Ribeiro, Fátima Borges

– Non-adenomatous sellar lesions: diagnostic and therapeutic issues regarding 4 clinical cases

Bruno Carvalho, Josué Pereira

13:15 h Encerramento e Almoço

O Prof. Michael Buchfelder apresentou 2 interessantes conferências, uma sobre o ACROSTUDY-5 anos e outra, sobre RMN hipofisária. Ambas suscitaram um período de animada troca de opiniões e questões.

Os casos clínicos foram apresentados de forma excelente e todos se revelaram de elevada qualidade científica.

As colegas Carolina Moreno, interna de Endocrinologia do SHUC, e Eduarda Carneiro, Neuroradiologista do IPO-Porto, manifestaram a sua vontade de integrar o GETH.

Também durante o ano de 2012 foi admitida a colega Dra. Eduarda Resende, interna de Endocrinologia do Hospital dos Marmeleiros, no Funchal.

Como apreciação global do ano, realça-se a actividade desenvolvida, com 2 excelentes reuniões, em que se assitiu a conferências muito actuais e interessantes. Foi também de enorme importância a apresentação de casos clínicos, essencialmente por Colegas mais novos, o que em muito contribuiu para a dinamização destes encontros. Regista-se com muita satisfação a admissão de 4 novos elementos no GETH, o que prova a sua vitalidade e mais valia.

O GETH deu também o seu patrocínio ao Simpósio Acromegalia e Doenças da Hipófise, a realizar no dia 01/Dezembro/12, nas Caldas da Rainha.

Queremos agradecer o valioso apoio dos Laboratórios Ipsen e Pfizer, que em 2012 nos patrocinaram, e sem o que não poderíamos ter desenvolvido as actividades descritas.

Queremos ainda agradecer à Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo todo o apoio disponibilizado, quer no aspecto logístico quer pelas palavras de incentivo que sempre nos dirigem e que são um estímulo à continuação de um trabalho que se pretende cada vez melhor.

Está prevista a 1ª reunião de 2013 para 26 de Janeiro, durante o Congresso Nacional de Endocrinologia.

Isabel Maria Torres
Coordenadora do GETH

Porto, 26 de Novembro de 2012

Relatório de actividades do Grupo de Estudo de Tumores Neuro Endócrinos (GETNE)



O GE-TNE, constituído em Dezembro de 2009, tem como coordenadora a Dra. Ana Paula Santos (Endocrinologia, IPO do Porto), a Prof. Dra. Maria João Bugalho (Endocrinologia, IPO de Lisboa) e o Prof. Dr. José Manuel Lopes (Anatomia Patológica, HSJ/IPATIMUP).

Fazem parte actualmente do GE-TNE 42 elementos, pertencentes a 18 instituições (17 hospitais e IPATIMUP), distribuídos pelas especialidades de Endocrinologia, Cirurgia, Oncologia Médica, Gastroenterologia, Anatomia Patológica, Medicina Nuclear e Biologia Molecular e Radiologia de Intervenção.

Durante o ano de 2012, o GE-TNE reuniu em 28/1/2012 no Porto (IPO) e 10/11/2012 em Lisboa (IPO).

As actividades do GE-TNE no ano de 2012 incluíram:

- Distribuição de separatas das normas de orientação clínica: *Requisitos Mínimos para um Relatório de Anatomia Patológica* (JM Lopes, MJ Bugalho, Ana P Santos et al.) e *Recomendações para a Preparação para Procedimentos Invasivos* (MJ Bugalho, JM Lopes, Ana P Santos et al.) publicadas na Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo de Dezembro de 2010. Apoio *Novartis Oncology*.
- Elaboração de um folheto “Quando suspeitar de um TNE?” (Ana Paula Santos). Apoio *Novartis Oncology*.
- Participação nos Encontros da Primavera. Oncologia 2012: Sessão de Investigação Clínica: *Como construir uma plataforma nacional de investigação?* Ana Paula Santos. Évora, 21 de Abril.
- Actividades Formativas: *Cuidados Primários de Saúde: Quando suspeitar de um TNE?* USF Freamunde (Mariana Martinho); ULS Matosinhos (Ana Paula Marques) e USF Espinho (Gustavo Rocha e Cláudia Amaral), Maio e Junho de 2012. Apoio *Novartis Oncology*.
- 2ª *NETwork* – IPO de Lisboa em 10 de Novembro de 2012. Organização: Isabel Claro, Isabel Fernandes, António Moreira e Ana Luísa Catarino. Apoio *Novartis Oncology*, *IPSEN Portugal* e *Pfizer Oncology*.
- Estudos epidemiológicos: *Estudo Transversal de Caracterização das Neoplasias Neuroendócrinas em Portugal (ET-NEP)* - em fase de implementação em 13 hospitais de Norte a Sul do país. Encontra-se actualmente aprovado em 12 centros. Apoio *IPSEN Portugal*. *ENETS European Neuroendocrine Tumor Registry* - participação de dois elementos do GE-TNE (Ana Paula Santos e JM Lopes) na reunião do *European Neuroendocrine Tumor Registry* que decorreu em Copenhaga, Dinamarca a 7 de Março de 2012.
- Dia Mundial de Sensibilização para os Tumores Neuroendócrinos, 10 de Novembro de 2012. Parceria entre o GE-TNE e a *Novartis Oncology* na comemoração deste dia, através da sua divulgação em órgãos de comunicação social e internet, nomeadamente as redes sociais mais utilizadas como o *Facebook* e *Twitter*. A Dra. Ana Paula Santos deu uma entrevista à Revista Visão, cujo excerto foi publicado em 8/11/12. No ano de 2012 o GE-TNE decidiu que o dia do 2º *NETwork* coincidissem com a comemoração do Dia Mundial de Sensibilização para os Tumores Neuroendócrinos.
- Colaboração com a Comissão Organizadora do XIV Congresso Português de Endocrinologia a realizar em 2013, no Porto, na realização de um Simpósio conjunto com a Sociedade Portuguesa de Oncologia sobre *Tumores Neuroendócrinos*.

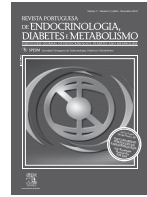
Ana Paula Santos
Coordenadora

Novembro de 2012



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Congressos e Reuniões Científicas

INTERNACIONAIS

10th Annual Conference da European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS)

6-8 Março 2013, Barcelona

<http://www.enets.org/barcelona2013.html>

XV Congress of the Latin American Thyroid Society

20 a 23 de Março 2013, Florianópolis, Santa Catarina - Brazil

<http://www.lats2013.com.br/>

13th Meeting of the Mediterranean Group for the study of diabetes

4 a 7 Abril de 2013, Barcelona

www.mgsd.org

5th International Congress on Prediabetes and the metabolic Syndrome

18 a 20 de Abril 2013, Viena de Áustria

<http://www2.kenes.com/prediabetes/info/Pages/GeneralInformation.aspx>

15th European Congress of Endocrinology

27 Abril a 1 maio 2013, Copenhaga, Dinamarca

<http://www.ece2013.org/>

AACE 22nd Annual Scientific and Clinical Congress

1 a 5 de Maio de 2013, Phoenix, AZ, USA

<http://am.aace.com/>

20th European Congress on Obesity 2013

12 a 15 de Maio 2013, Liverpool

<http://www.easo.org/eco2013>

55º Congreso da Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

15 a 17 de Maio de 2013, Granada

<http://www.seen.es/>

ENDO 2013

15 a 18 Junho 2013, San Francisco, USA

<http://www.endo-society.org/endo2013/>

2nd World Congress on Thyroid Cancer

10 a 14 Julho 2013, Toronto, Canadá

<http://thyroidworldcongress.com/>

37th Annual Meeting of the European Thyroid Association

7 a 11 Setembro 2013, Leiden, Holanda

<http://www.eurothyroid.com/futureevents.html>

9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology

19 a 22 Setembro 2013, Milão, Itália

<http://www.jointmeeting2013.org/>

49th European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting

23 a 27 Setembro 2013, Barcelona, Espanha

<http://www.easd2013.com/>

83rd Annual Meeting of the American Thyroid Association

16 a 20 Outubro 2013, Porto Rico

<http://www.thyroid.org/thyroid-events-education-media/83rd-annual-meeting-of-the-ata/>

NACIONAIS

2ª Reunião Nacional de Tumores Endócrinos

Porto, 23 Fevereiro de 2013

Auditório principal do IPO do Porto

www.acropole-servicos.pt

Reunião Anual da SPD

1 a 2 Março 2013, Tomar

www.spd2013.com

9ª Jornadas de Endocrinologia do Hospital das Forças Armadas

Lisboa, 12 e 13 de Março de 2012

Info: Serviço de Endocrinologia do Hospital Militar Principal



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Índice de autores

- Abreu, S., 101, 124, 125
 Abuowda, Y., 67
 Afonso, A., 95, 102, 115
 Afonso, C., 77
 Afonso, L., 101
 Afonso, L.P., 100
 Agapito, A., 66, 95, 102, 115, 120, 121
 Águas, F., 116
 Albino, C., 109
 Almeida, A., 85, 86
 Almeida, H., 84
 Almeida, J., 79
 Almeida, M., 79, 80
 Almeida, R., 98, 115
 Almeida Ferreira, M., 65, 70, 82, 95, 103, 106, 118
 Almeida Nunes, P., 76
 Almeida Santos, T., 81
 Alve, M., 66
 Alvelos, I., 87
 Alvelos, M.I., 86
 Alves, A., 82
 Alves, L., 111
 Alves, M., 66, 67, 72, 76, 81, 93, 94, 102, 105, 106, 114, 122
 Alves, R., 122
 Amado, A.S., 99
 Amaral, C., 65, 76, 79, 80, 101, 103, 106, 114, 117, 118, 126
 Andrade, S., 126
 Anselmo, J., 88
 Antelo, C., 71, 107
 Antunes, C., 102
 Aragüés, J.M., 113, 115
 Araújo, D., 116
 Araújo, F., 99
 Aroso Dias, A., 116
 Arteiro, C., 72
 Azevedo, I., 91
 Azevedo, T., 73, 91, 123
- Bacelar, C., 65, 103
 Bader, G., 75
 Baptista, C., 66, 122
 Baptista, M.F., 81
 Barbosa, A.P., 82, 89, 110, 116
 Barbosa, M., 67
 Barros, L., 66, 105
- Barroso, A., 100
 Barroso, E., 66
 Bastos, M., 81, 122
 Batista, C., 105, 114
 Batista, F., 116
 Belo, F., 94
 Belo, S., 68, 70, 71, 72, 96, 97, 100, 102, 107, 109, 112, 113, 117, 124, 129, 136
 Bernades, I., 136
 Bernardes, I., 116, 136
 Bicho, M., 77, 81, 82, 86, 89, 110
 Bogalho, L., 111
 Bogalho, P., 66, 102, 121
 Bordalo, A.A., 83
 Borges, F., 65, 90, 95, 101, 103, 114, 117, 118, 126
 Borges Fernandes, P., 79
 Braga, A., 108
 Branco, J., 116
 Brandão, C., 104
 Brandão, D., 64
 Brito, M.J., 100
 Brochado, B., 106
 Bugalho, M.J., 88, 91
- Cabaça, R., 81
 Cabral Bastos, P., 121
 Caeiro, F., 89
 Caldas, A., 79, 80
 Caldas, A.R., 65, 76, 80, 95, 101, 106, 114, 117, 118, 119, 126
 Caldeira, B., 129
 Campos Lemos, J., 64
 Canhão, H., 116
 Capela, J., 83, 87, 117, 129
 Capela Costa, J., 83
 Cardoso, H., 65, 103
 Cardoso, K., 126
 Cardoso, M.H., 76, 95, 119
 Carmo, I., 76, 109, 113, 115
 Carneiro, A., 126
 Carneiro, F., 78
 Carqueja, E., 68
 Carrilho, F., 66, 67, 72, 76, 81, 90, 93, 94, 105, 106, 114, 122, 123
 Carriço, M., 92
 Carrola, C., 108
- Carvalho, M., 66, 67, 72, 76, 81, 90, 93, 94, 105, 106, 114, 122, 123
 Carvalho, A., 65, 79, 80, 103, 106, 117, 118, 126
 Carvalho, A.C., 80, 83, 101, 114
 Carvalho, A.M., 77
 Carvalho, B., 98
 Carvalho, D., 68, 71, 72, 74, 75, 78, 79, 87, 96, 97, 98, 99, 103, 104, 107, 109, 110, 111, 112, 116, 117, 119, 121, 125, 126, 127, 128, 129, 136
 Carvalho, D.C., 99
 Carvalho, D.M., 136
 Carvalho, R., 65, 76, 79, 80, 95, 103, 117, 126
 Carvalho Braga, D., 129
 Casanova Gonçalves, F., 83
 Cassamo, S., 92
 Castela, A., 124
 Castro, G., 126
 Castro, J., 128
 Castro, L., 116
 Castro Correia, C., 68, 70, 72, 113, 124
 Cavaco, B., 84
 Cavadas, C., 87
 César, R., 88
 Chambel, P., 75
 Chorão, M., 92
 Coelho, C., 124
 Coelho, J., 113, 124
 Coelho, M.M.O., 127
 Coelho, R., 68
 Conceição, M., 126
 Constante, M., 74
 Cordeiro, M.C., 65, 69, 70, 93, 100, 102
 Correia, F., 74
 Cortez, L., 95
 Cortez, V., 87
 Corujeira, S., 68, 70, 72
 Costa, C., 68, 70, 72, 113, 124
 Costa, C.M., 109
 Costa, G., 90
 Costa, J., 73, 114, 121
 Costa, L., 116
 Costa Maia, J., 83, 129
- Coutinho, E., 99
 Coutinho, J.M., 111
 Couto, J., 78, 89, 91, 94, 101, 102
 Couto Carvalho, A., 76
 Crespo, J., 116
 Crisóstomo, J., 86
 Cruz, F., 121
 Cunha, E., 67
 Cunha, N., 73, 123
- Damáσιο, H., 111
 de Sousa, T., 121
 Delgado, L., 103, 104
 Delgado Alves, J., 116
 Dias, C.C., 103, 104
 Dias, C.G., 101
 Dias, I., 64, 65
 Dias Pereira, B., 65, 69, 70, 93, 100
 do Carmo, I., 82, 86, 89, 110, 116
 do Vale, S., 86
 Domingos, J., 95
 Domingues, A., 75, 107
 Domingues, R., 84
 Dorés, J., 65, 103
 Duarte, H., 89, 100, 101
 Duarte, I., 64
 Duarte, J., 64, 65
 Duarte, L., 92, 123
 Duarte, M., 64, 65
- Eloy, C., 125
 Escera, C., 86
 Esteves, C., 67, 68, 71, 72, 103, 104, 107, 127, 129
 Esteves, J., 88
- Faria, O., 116
 Faria, R., 106
 Faustino, A., 85
 Fernandes, A., 121
 Fernandes, C., 123
 Fernandes, G., 74, 75
 Fernandes, V., 69
 Ferreira, A., 66
 Ferreira, A.C., 82
 Ferreira, E., 76
 Ferreira, E.P., 67
 Ferreira, F., 73, 74, 115

- Ferreira, I., 76
 Ferreira, J., 77
 Ferreira, M., 101, 102, 124, 125
 Ferreira, M.A., 80, 101, 114, 117, 126
 Ferreira, P., 100
 Ferreira, P.L., 116
 Ferreira, R., 73, 106, 112, 114, 119, 121
 Ferreira, T., 100, 127
 Ferrão, A., 128
 Figueiredo, A., 111
 Fonseca, C., 93
 Fonseca, F., 95, 102
 Fonseca, I., 67, 80
 Font, P., 73, 74
 Fontoura, M., 68, 70, 113, 124
 Foreid, S., 121
 Fountoura, M., 72
 Freitas, C., 65, 76, 79, 80, 90, 101, 103, 106, 114, 117, 118, 126
 Freitas, J., 93, 118
 Freitas, P., 74, 75, 78, 79, 99, 107, 109, 110, 111, 125

 Garrido, S., 79, 80, 101, 106, 114, 117, 126
 Garrão, A., 92, 123
 Gaspar Rocha, A., 90
 Gerhard, R., 90
 Germano, A., 124
 Gervásio, H., 123
 Giestas, A., 65, 70, 80, 101, 106, 114, 118, 126, 136
 Giesteira, L., 101
 Gâmbua, C., 71, 109
 Godinho, C., 111
 Godinho Matos, M.L., 84
 Gomes, A., 86, 109
 Gomes, L., 66, 93, 94, 122
 Gomes, T., 129
 Gonçalves, A., 82, 89, 110, 115, 116, 127
 Gonçalves, D., 100
 Gonçalves, F., 125
 Gonçalves, I., 79, 80
 Gonçalves, M.A., 87
 Gonçalves, S., 68
 Gonçalves, T., 65
 Gouveia, A.M., 84
 Gouveia, D., 121
 Gouveia, S., 66, 67, 72, 76, 81, 93, 94, 105, 106, 114, 122
 Gouveia Oliveira, A., 89
 Graça, F., 66, 121
 Guedes, P., 111
 Guelho, D., 66, 67, 72, 76, 81, 93, 105, 106, 114, 122
 Guerra, A., 76
 Guerra, C., 64, 65
 Guerra, F., 121, 126
 Guimarães, J.T., 97
 Guimarães, M., 121
 Guimarães, R., 64, 79, 80
 Guimas, A., 106

 Hans, D., 82
 Henrique, R., 101

 Jácome Castro, J., 75, 107, 120, 127, 129
 Jordan, P., 84
 Jorge, G., 99, 126
 Jorge, Z., 113

 Kanis, J., 116

 Laires, M.J., 81
 Lau, E., 78, 79, 99, 107, 110, 111, 121, 125, 126, 136
 Leal, J., 65
 Leal, R., 111
 Leao, J., 64
 Leite, V., 73, 74, 88, 91, 118, 127, 128
 Lemos, E., 64, 65
 Lemos, M., 73
 Lemos, M.C., 86, 99
 Lima, O., 117
 Limbert, C., 92
 Limbert, E., 88, 91
 Loewenthal, C., 123
 Lopes, A., 80
 Lopes, C., 120
 Lopes, H., 105
 Lopes, I., 121
 Lopes, L., 75, 120, 128, 129
 Lopes, M., 75
 Loureiro, C., 84
 Lourenço, O., 116
 Louro, T., 85, 86
 Lucas, R., 116
 Lucena, I., 89, 100, 101
 Luiz, H.V., 82, 102, 112

 Macedo, D., 88, 91, 118
 Machado, J., 122
 Machado, P., 116
 Maciel Barbosa, R., 67
 Madureira, A.J., 78
 Madureira, D., 73, 74
 Madureira, J., 79
 Madureira, M., 64
 Magalhães, A., 71, 74, 96, 97, 109, 112, 117, 121
 Magalhães, M., 95
 Maia, A., 79, 80
 Malafaia, S., 109, 120
 Maltez, F., 122
 Manita, I., 65, 69, 70, 82, 93, 100, 102, 112
 Marcelino, M., 75, 107, 120, 127, 128, 129
 Marinho, A., 126
 Marques, A., 116
 Marques, A.P., 87, 102
 Marques, C., 112
 Marques, O., 98, 115
 Marques, P., 88, 91, 108, 118, 128
 Marta, E., 66, 105
 Martin Martins, J., 86

 Martínez Fuerte, R., 108
 Martins, A., 66, 92, 109, 123
 Martins, J., 79, 80
 Martins, J.M., 109
 Martins, M.J., 90
 Martins, R., 68, 70, 72, 101, 124
 Martins, R.G., 78, 89, 91, 94, 113, 136
 Martins, T., 73, 91, 123
 Martins Mendes, D., 64
 Mascarenhas, M., 77, 116
 Matafome, P., 85, 113
 Mathieu, C., 75
 Matias, D., 64, 65
 Matos, A., 77
 Matos, A.C., 65, 69, 70, 93, 100, 102, 124
 Matos, A.F., 67
 Matos, C., 82, 112
 Matos, L., 111, 122
 Matos, M.J., 78, 79, 91, 107, 110
 Matos Lima, L., 83, 125, 129
 Medina, J.L., 103, 104
 Melo, M., 66, 90, 122, 123
 Melo Rocha, G., 100
 Mendes, A., 87
 Mendes, E.P., 127
 Mendes, S.F.G., 127
 Mendonça, S., 108
 Menezes, J., 126
 Menezes, J., 89
 Menezes Nunes, J., 116, 119, 121
 Milheiro, A., 111
 Mirandan, A., 87
 Moniz, C., 73, 88, 106, 112, 114, 119, 121
 Monteiro, C.P., 81
 Monteiro, J., 89
 Monteiro, M., 121
 Monteiro, S., 64, 65, 67
 Monteiro Soares, M., 64
 Moreira, H., 81
 Moreira, S., 95
 Moreno, C., 66, 67, 72, 76, 81, 93, 94, 105, 106, 114, 122, 123
 Morgado, C., 87
 Mota, A., 116, 122
 Moura, M., 91
 Moura, P., 66, 105
 Moutinho, I., 92
 Muralha, N., 83
 Muras, J., 79, 80
 Murinello, A., 111

 Nazaré, A., 89
 Nery, F., 70
 Neta, J., 102
 Neto, H., 79, 80
 Neto, J., 91
 Neves, A.C., 95
 Neves, C., 68, 71, 72, 74, 103, 104, 107, 127, 129
 Neves, S., 76
 Nobre, E., 110
 Nogueira, B., 109

 Nogueira, C., 68, 70, 72, 76, 96, 97, 113, 124, 136
 Nogueira, J., 102
 Nolasco, F., 66
 Nunes, A., 93
 Nunes, J.M., 128
 Nunes, T.S., 82, 102, 112
 Nunes Silva, T., 65, 69, 70, 93, 100

 Oliveira, A., 100, 102, 136
 Oliveira, A.I., 136
 Oliveira, J.C., 82, 103
 Oliveira, M., 73, 114, 121
 Oliveira, M.J., 64, 65, 67, 77, 100, 102
 Oliveira, N., 69
 Oliveira, P., 76
 Oliveira, S., 91
 Osório, L., 116

 Pais Ribeiro, J., 74
 Paiva, I., 67, 93, 94, 102, 106, 114, 123
 Paiva, S., 66, 105, 106, 123
 Paixão, P., 92
 Palha, A., 95, 120
 Palma, I., 65, 95, 103
 Parda, J., 125
 Passos, D., 75, 127, 129
 Paulo, C., 126
 Paulo, D.L.B., 127
 Pedro, B., 67
 Pena, A., 66
 Pereira, A.M., 85, 86
 Pereira, B.D., 82, 102, 112
 Pereira, J., 66, 78, 88, 96, 97, 98, 116, 118, 136
 Pereira, M., 68, 69, 72, 102, 103, 104
 Pereira, M.C., 108
 Pereira, T., 79, 80, 101, 103, 106, 114, 117, 126
 Pereira Silva, A., 77
 Pereira Terra, P., 87
 Pichel, F., 65, 76, 80
 Pignatelli, D., 74, 75
 Pimenta, T., 129
 Pinho, A., 105
 Pinto, S., 65, 79, 80
 Pinto Almeida, T., 118
 Pinto Marques, P., 118
 Pires, M.F., 77
 Poínhos, R., 74, 75
 Policarpo, S., 76
 Polónia, P., 98
 Portugal, J., 65, 69, 70, 82, 93, 100, 102, 112
 Portugal, R., 116, 128
 Póvoas, D., 122
 Príncipe, R.M., 109, 120

 Queiroga, H., 121
 Queirós, J., 71, 99, 121

 Rafael, A., 92
 Raimundo, J., 75

- Raimundo, L., 65, 69, 70, 82, 93, 100, 102, 112
 Ramalho, J., 69
 Ramos, H., 65, 103
 Rangel, R., 102, 115
 Raposo, D., 87
 Raposo, L., 83, 92, 119, 126
 Rebelo, O., 94
 Reguengo, H., 103
 Rei Neto, H., 65
 Resende, E., 101, 124, 125
 Rézio, T., 123
 Ribeiro, C., 72, 90, 93, 94, 122
 Ribeiro, H., 83
 Ribeiro, I., 95
 Ribeiro, M., 64, 65
 Rito, M., 94
 Rocha, G., 64, 65
 Rocha, G.K., 111
 Rodrigues, A.R., 84
 Rodrigues, D., 76, 105, 106
 Rodrigues, E., 89, 116, 119, 128
 Rodrigues, F., 73, 91, 102, 123
 Rodrigues, I., 111
 Rodrigues, T., 85, 113
 Romeu, J.C., 116
 Roque, F., 67
 Roque, R., 116
 Roque Ramos, L., 118
 Rosário, F., 92, 123
 Rosendo Silva, I., 116
 Rosmaninho Salgado, J., 87
 Rovira, E., 91
 Ruano, A., 116
 Ruas, L., 66, 76, 93, 105
 Rui Mascarenhas, M., 82, 89, 110
 Sá, M., 101, 124, 125
 Sá Couto, A., 109, 120
 Sabino, T., 95, 120
 Salgado, L., 120
 Sampaio, J., 109, 120
 Sanches, C., 91, 100, 101
 Sanches, M., 118
 Santos, A., 89
 Santos, A.C., 78, 79
 Santos, A.I., 100
 Santos, A.P., 78, 89, 91, 94, 100, 101
 Santos, F., 106
 Santos, J., 76, 123
 Santos, J.G., 100
 Santos, J.R., 73, 74
 Santos, M.J., 69, 98, 115
 Santos, R., 127
 Santos, S., 106
 Santos, V., 75, 89, 107
 Santos Pinto, D., 82, 89
 Santos Silva, D., 85
 Sapinho, I., 89, 102, 124
 Saraiva, C., 119
 Saraiva, J., 66, 67, 72, 76, 81, 93, 94, 105, 106, 114, 122
 Saraiva, M., 73, 92, 106, 112, 114, 119, 121
 Sardinha, L.B., 81
 Sarmiento, A., 78, 79
 Sarmiento Gonçalves, I., 109, 120
 Schäfer, S., 112
 Schmitt, F., 90
 Seiça, R., 85, 86, 113
 Selinger, L., 86
 Sena, C., 85
 Sena, C.M., 85, 86
 Sepúlveda, E., 74, 75
 Serra, F., 73, 92, 106, 112, 114, 119, 121
 Serrano, A., 111
 Serrão, R., 78, 79
 Sierra Martínez, L., 108
 Silva, A.M., 65, 76, 80, 90, 101, 114, 117, 118, 126
 Silva, C., 76
 Silva, D., 116
 Silva, G., 68, 70, 72, 113, 124
 Silva, I., 76, 116
 Silva, J., 75, 87, 107, 120, 127, 129
 Silva, J.A.P., 116
 Silva, M.J., 126
 Silva, N., 105
 Silva Nunes, J., 95
 Silva Vieira, M., 88, 91
 Simões, E., 116
 Simões, H., 73, 92, 102, 114, 119, 121, 126
 Simões, V., 82, 89, 110
 Simões Pereira, J., 88, 91
 Soares, P., 87, 90
 Sobral, J., 64, 65
 Sousa, B., 77
 Sousa, C., 111
 Sousa, I., 88
 Sousa, Z., 72, 129
 Souto, S.B., 97
 Tavares, I., 87
 Tavares, P., 111
 Tavares, V., 116
 Tavora, A., 64, 64, 65
 Teixeira, S., 65, 79, 80, 95, 101, 114, 117, 118, 126
 Teles, M.J., 67
 Tiago Silva, P., 109, 120
 Titonel, S., 82, 103
 Tomaz, R., 84
 Torres, I., 78, 89, 91, 94, 101
 Torrinha, J., 119
 Trindade, E., 124
 Vale, S., 109
 Valido, F., 73, 123
 Vara Luiz, H., 65, 69, 70, 93, 100
 Varela, A., 121, 126
 Vasconcelos, C., 106, 112
 Vaz, R., 98
 Velloza, A., 65, 69, 70, 82, 93, 100, 102, 123
 Vieira, A., 76, 93, 112, 122
 Vieira, M., 88, 118
 Vieira, R., 123
 Vieira Dias, H., 67
 Vilar, H., 127
 Vilarinho, A., 128
 Vilaverde, J., 65, 70, 82, 101, 103, 117, 118, 126
 Vinagre, C., 112
 Vindeirinho, J., 87
 Vinha, E., 96, 97, 98, 136
 Vitorino, C., 67
 Wessling, A., 113, 115
 Xavier, R., 65
 Xerinada, S., 78
 Xerinda, S., 78, 79

